Aus der II. Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses
Berlin-Moabit
Direktor: Professor Dr. med. Walther Pribilla

Untersuchungen der Thrombozytenadhäsivität an Patienten mit hämorrhagischen Diathesen verschiedener Ätiologie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rüdiger Joachim Ernst
aus Gleiwitz

1972

Becker & Co. · 6202 Wiesbaden-Biebrich · Am Schloßpark 77

Aus der II. Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses
Berlin-Moabit
Direktor: Professor Dr. med. Walther Pribilla

Untersuchungen der Thrombozytenadhäsivität an Patienten mit hämorrhagischen Diathesen verschiedener Ätiologie

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rüdiger Joachim Ernst
aus Gleiwitz

Becker & Co. · 6202 Wiesbaden-Biebrich · Am Schloßpark 77

Becco 229.672

Referent: Professor Dr. med. Walther P r i b i l l a

Korreferent: Professor Dr. med. Horst B r ü c h e r

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 23.6.1972

Meinen Eltern in

Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547025_0057

Untersuchungen der Thrombozytenadhäsivität an Patienten mit hämorrhagischen Diathesen verschiedener Ätiologie

G l i e d e r u n g :

I. Einleitung

1) Historischer Überblick und gegenwärtiger Stand der Forschung S. 1 - 3
2) Begründung und Thema der eigenen Arbeit S. 3 - 4

II. Methodik

1) Übersicht über die Methoden zur Bestimmung der Thrombozytenadhäsivität S. 4 - 8
2) Beschreibung der angewandten Methode S. 8 - 13
3) Aussagekraft und mögliche Fehler der Methode S. 13 - 14
4) Normalwerte und Berechnung der Streuung S. 14 - 17

III. Untersuchungen und Ergebnisse

1) Patienten mit Thrombozytopenie S. 17 - 25
2) Patienten mit Thrombozytose S. 26 - 29
3) Untersuchungen über die Korrelation zwischen Thrombozytenzahl und Thrombozytenadhäsivität bzw. Gerinnselretraktion bei Patienten mit Thrombozytopenie und Thrombozytose S. 30 - 34
4) Patienten mit Verdacht auf Thrombozytopathie S. 34 - 36
5) Patienten mit Angiohämophilie S. 37 - 38
6) Patienten mit idiopathischer thrombopenischer Purpura (ITP) S. 38 - 40
7) Patienten mit Morbus Osler S. 40 - 41

IV. Diskussion S. 41 - 52

V. Zusammenfassung S. 53 - 54

VI. Literaturverzeichnis S. 55 - 63

I. Einleitung

1) Historischer Überblick und gegenwärtiger Stand der Forschung

Die Blutplättchen, 1901 von DEKHUIZEN "Thrombozyten" genannt, wurden zuerst von DONNE (1842), von ARNOLD (1845) und von ZIMMERMANN (1846) beschrieben. Während sich diese und auch andere Untersucher hauptsächlich mit der Morphologie beschäftigten, erkannte KRAUSS (1883) erstmalig Zusammenhänge zwischen Thrombozytenzahl und hämorrhagischer Diathese (40). Damit war der Weg zur Erforschung der Funktion der Blutplättchen, die ein elementares Glied in der Kettenreaktion der Hämostase bilden, freigegeben.

Die Diskussion um die Entstehung der Thrombozyten wurde 1906 durch WRIGHT's morphologische Knochenmarkuntersuchungen erhellt, in denen er zeigte, daß die Thrombozyten kernlose, zytoplasmatische Abkömmlinge der Megakaryozyten sind. Über den Entstehungsmechanismus bestand jedoch keine klare Vorstellung. Erst 1955 konnte M. ALBRECHT auf dem Hämatologenkongreß in Boston WRIGHT's Ansicht endgültig beweisen, nachdem sie die Bildung der Thrombozyten aus den Megakaryozyten in der Knochenmarkkultur gefilmt hatte (1). Unabhängig voneinander kamen auch BESSIS und HIRAKI mit der gleichen Methode zum gleichen Ergebnis.

Die "2 - 4 µ großen Zytoplasmafragmente der Megakaryozyten" (LÜSCHER) schwimmen bei normalen Gefäßwand- und Kreislaufverhältnissen im zentralen Blutstrom einzeln zwischen den Erythrozyten ohne erkennbare Beziehungen zueinander oder zu anderen Blutzellen (80).

Wird die Endothelauskleidung eines Gefäßes geschädigt - sei es durch ein Trauma, einen entzündlichen Prozeß oder durch einen biologisch-chemischen Vorgang, der nichts weiter als eine morphologisch nicht faßbare Steigerung der Gefäßpermeabilität zur Folge zu haben braucht (80) - , so entsteht eine thromboplastisch wirkende Fläche, von welcher vorbeiströmende Thrombozyten offenbar durch chemotaktische oder elektrostatische Wirkung angezogen werden (23, 78). Die Thrombozyten bleiben an der umschriebenen Läsionsstelle haften, aggregieren, bewirken die Retraktion und bilden einen Pfropf, der gemeinsam mit der Gefäßkontraktion

eine Wunde verschließen und eine Blutung zum Stehen bringen kann (26).

Eine Beteiligung der Thrombozyten an der Hämostase ist schon lange bekannt und wurde erstmals im Jahre 1882 von dem italienischen Forscher BIZZOZERO beschrieben (4). Die Deutung dieses Geschehens aber ist selbst heute noch nicht mit aller Klarheit dargelegt.

Noch vor wenigen Jahren herrschte die Meinung, das primum movens bei der Auslösung der Spontanhämostase stelle der äußerst labile Thrombozyt dar. Durch Berührung oder chemotaktische Wirkung einer unphysiologischen Gefäßoberfläche werde der Thrombozyt geschädigt. Seine Reaktion sei das Anhaften an der lädierten Endothelstelle und eine Reihe morphologischer Veränderungen, die unter dem Begriff der viskösen Metamorphose zusammengefaßt wurden. Bei dieser Prozeß sollten endogene Thrombozytenfaktoren freigesetzt werden, welche die plasmatische Gerinnung auslösen (39).

Ein völlig neuer Gesichtspunkt entstand durch die Erkenntnis, daß der Thrombozyt sämtliche im Plasma vorhandenen Gerinnungsfaktoren an seiner Zelloberfläche in einem Plasmamantel zu adsorbieren vermag. Dafür spricht die an der Plättchenoberfläche nachgewiesene Fibrinogenschicht sowie die Beobachtung, daß die Plättchenagglomeration an die Bildung von aktivem Thrombin gebunden ist (26, 39, 52, 53, 54).

WITTE und SCHRICKER demonstrierten die thrombinabhängige hömostatische Plättchenfunktion an mit Hirudin vorbehandelten Tieren. Nach Applikation hoher Dosen Hirudin, des spezifischen Blockers der fermentativen Thrombinwirkung, konnte am Wundrand durchtrennter Venen keinerlei Plättchenanlagerung vitalmikroskopisch beobachtet werden (78, 81).

So nimmt man heute an, daß der Initialvorgang der Hämostase die Mikrogerinnung der adsorbierten Plasmahülle der Thrombozyten darstellt. Diese wird durch traumatisch freigelegte Gefäßbestandteile und durch das Freiwerden der Gewebsthrombokinase in Gang gesetzt (39).

Die Mikrogerinnung an der Thrombozytenoberfläche führt zu einer tiefgreifenden Permeabilitätsstörung der Plättchenmembran, welche die Plättchen zur Adhäsivität befähigt und die Abgabe der den Hämostaseprozeß katalytisch beeinflussenden Plättchenfaktoren

zur Folge hat (39, 53). Die Klebrigkeit der Plättchen, ihre Adhäsivität, kann auf eine Eigenschaft der veränderten Membran oder auf das Austreten von Inhaltsstoffen zurückgeführt werden (52).

Die Plättchenadhäsion ist ein energieverbrauchender Vorgang wie auch die Retraktion. Als Energiequelle dient das Adenosintriphosphat (ATP), welches aus Erythrozyten, Endothelzellen und insbesondere aus den Thrombozyten selbst stammt (3). Der Thrombozyt ist auffallend reich an ATP. Sein ATP-Gehalt ist bezogen auf das Gesamtprotein 150mal höher als der des Erythrozyten. Drei ATP-spaltende Fermente sorgen für einen ATP/ADP-Gradienten von mindestens 2,5 (ADP = Adenosindiphosphat) (74).

BETTEX - GALLAND erklärt sich die zur Adhäsivität führende Wirkung des ADP durch eine Reaktion desselben mit bestimmten molekularen Haftstrukturen der Plättchenoberfläche, wodurch andere chemische Bindungen in Aktion treten und die Thrombozyten klebrig machen. Diese Vorstellung basiert auf der Auffassung, daß die Thrombozytenoberfläche Rezeptoren für ADP enthält. Mit ADP - Hemmung durch Adenosin konnte die Rezeptorenzahl pro Plättchenoberfläche mit 2×10^5 berechnet werden. Aus elektrophoretischen Messungen leiteten sich $0,9 \times 10^5$ Rezeptoren pro Plättchenoberfläche her (3).

BREDDIN vertritt die Ansicht, daß die Adhäsivität nicht durch direkte Wirkung des ADP auf die Plättchen zustandekommt, sondern durch einen plättchenaktivierenden Plasmafaktor, der durch ADP, fremdes Endothel oder Glasperlen in Funktion gesetzt werden kann (9).

Begründung und Thema der eigenen Arbeit

Unter Thrombozytenadhäsivität wird die Fähigkeit der Plättchen verstanden, an Oberflächen, die vom gesunden Gefäßendothel des lebenden Organismus abweichen, haften zu bleiben. Diese Klebrigkeit der Thrombozyten ist von grundlegender Bedeutung für die Blutungsstillung und für die Entstehung von Thromben (55).

Die Adhäsivitätsbestimmung ermöglicht somit die Messung einer physiologischen Thrombozytenfunktion, deren Beurteilung bei

hämorrhagischen Diathesen sowohl hinsichtlich der Differentialdiagnose als auch hinsichtlich der Pathogenese dieser Leiden von größter Wichtigkeit erscheint. Um die unumstrittene Bedeutung der Plättchenadhäsivität im Rahmen der Hämostase näher abzugrenzen, wurden in dieser Arbeit Untersuchungen an 156 Patienten, von denen fast alle an Blutungsleiden verschiedener Genese litten, durchgeführt.

Bei diesen Patienten wurden außer der Messung der Plättchenadhäsivität gleichzeitig weitere gerinnungsphysiologische Untersuchungen zur Thrombozytenfunktion angestellt und mit den Ergebnissen der Thrombozytenadhäsivität verglichen.

II. Methodik

Bevor die in dieser Arbeit angewandte Methode zur Bestimmung der Thrombozytenadhäsivität eingehend beschrieben wird, erfolgt eine Übersicht der in der Literatur gefundenen Methoden mit Erläuterung der ihnen anhaftenden Fehlerquellen.

1) Übersicht über die Methoden zur Bestimmung der Thrombozytenadhäsivität

a) Methode von H. WRIGHT (1941)
(WRIGHT, H.: Proc.Royal Soc. Med. 40, 197 (1947))

Oxalatblut rotiert in Glaskugeln auf einer Drehscheibe mit 7 Umdrehungen pro Minute. In Abständen von 20 bis 80 Minuten werden die restierenden Thrombozytenzahlen bestimmt und ins Verhältnis zum Ausgangswert gesetzt.

Fehlerquellen dieses Verfahrens sind nach MARX u. DERLATH die lange Dauer der Bestimmung und die Verwendung von Oxalat als Antikoagulans, da dieses mit dem Blutkalzium Ausfällungen bewirkt, welche Heparin adsorbieren und die Thrombozytenagglutination fördern sollen. Außerdem könnten die scharfen Oxalatkristalle während der Rotation unkontrollierbar viele Thrombozyten zertrümmern.

b) Methode von B. ROVATTI (1948)
(ROVATTI, B., Le Sang 22, 451 (1952))

Nativvenen- bzw. Kapillarblut wird direkt in 12 %iger Magnesiumsulfatlösung aufgefangen und hieraus die Thrombozytenzahl als Ausgangswert bestimmt. In gleicher Weise wird eine bestimmte Blutmenge in einer Leukozytenpipette mehrfach aufgezogen und ausgeblasen, um dann auf die Thrombozytenzahl ausgewertet zu werden.
Die nur kurze Berührung des Blutes mit einer zu kleinen Oberfläche wird als nachteilig angesehen.

c) Methode von MOOLTAN u. VROMAN
(MOOLTEN, S.E. und VROMAN, L.: Amer. J.Clin. Path. 19,701 (1949))

Zitratblut wird durch eine genormt geformte Glaswollschicht filtriert. Der Prozentsatz der Thrombozytenzahlen des Blutes vor und nach dem Filtriervorgang ergibt die Adhäsivität.

MARX und HILLIG stellten durch eigene Untersuchungen 1953/54 fest, daß sich das Glaswollfilter schlecht normen läßt, was zu erheblichen Fehlern führte. Außerdem wird bei dieser und den oben beschriebenen Methoden die Nichtberücksichtigung der Temperaturkonstanz als Fehlerquelle beanstandet.

d) Methode von MARX u. HILLIG
(MARX, R. und HILLIG, H.: Confer. Diss. Hillig, H., München 1954)

Glasobjektträger werden mit Zitratblut überschichtet. Nach bestimmter Inkubationszeit und nach genormtem Abspülen werden die an Glas klebenden Thrombozyten beurteilt.

Nachteile dieses Verfahrens sind nach MARX und DERLATH die schlecht zu normende Dicke des Blutfilmes, das Fehlen jeglicher Blutbewegung ("statische Thrombozytenadhäsivität") und die nicht berücksichtigte Blut- und Thrombozytensenkungsgeschwindigkeit.

e) Methode von MARX u. DERLATH
(R. MARX und S. DERLATH, Blut, Band III, (1957))

Aus Zitratblut wird nach FEISSLY - LÜDIN die Thrombozytenzahl als Ausgangswert bestimmt. Dabei wird an Stelle von Cocain das Novocain verwendet. Eine genormte, mit einem heizbaren Mantel umgebene Kapillare wird mit einer bestimmten Menge Zitratblut

gefüllt und an einer senkrecht drehbaren Scheibe befestigt. Die Scheibe ist in beliebigen Winkelausschlägen zu kippen, wobei das Blut in der Kapillare entlangrollt und die Thrombozyten Gelegenheit finden, mit der Kapillarglaswand in Berührung zu kommen. Nach 5 Minuten Kippzeit werden die Plättchen ausgezählt und in Relation zum Ausgangswert gesetzt. MARX u. DERLATH heben bei dieser Methode den Vorteil hervor, daß die Temperatur, mit Ausnahme während der Blutabnahme, konstant ist, und daß das Blut sich bewegt ("dynamische Adhäsivität").

f) Methode von HELLEM (1960/64)

(HELLEM, A.J.: "The Adhesiviness of human blood platelets in vitro", Scand. J.clin.lab. Invest. 12 (Suppl.51); 117 pp. (1960)

Zitriertes Blut durchläuft mit konstanter Geschwindigkeit eine mit 5 g Glasperlen gefüllte Plastikröhre. Die Glasperlen haben einen Durchmesser von 0,5 mm, und die Durchlaufzeit beträgt 30 sec. . Die Differenz der nach FEISSLY - LÜDIN gezählten Thrombozyten vor und nach der Passage der Glasperlensäule ergibt die adhäsivierten Plättchen.

g) Methode von BREDDIN (1964) (10)

(BREDDIN, K.: Zur Messung der Thrombozytenadhäsivität. Thrombos.Diathes. haemorrh. (Stuttgart) 12, 269-281, 1964)

Zitratblut wird sedimentiert und aus dem überstehenden Plasma eine silikonisierte Bürkerkammer gefüllt. Nach einer bestimmten Inkubationszeit und genormtem Abspülen werden die an der Kammer haftenden Plättchen mit Formol fixiert. Unter dem Phasenkontrastmikroskop erfolgt die Auszählung der Kammer.

Die Zahlen der adhäsivierten Plättchen und die der im Plasma gezählten ergeben in einer Formel gegenübergestellt den Adhäsivitätsindex.
BREDDIN hebt bei seiner Methode die Möglichkeit hervor, die Haftu der Thrombozyten an blutfremden Oberflächen (Adhäsivität) von der Haftung aneinander (Aggregation) und der Verschmelzung miteinander (Agglutination) unterscheiden zu können.

Bei diesem Verfahren unterläuft aber unseres Erachtens der Fehler, daß durch die bei gesteigerter Adhäsivität parallel laufende gesteigerte Aggregation und Agglutination die effektive Adhäsivitätsstärke verfälscht wird. Denn für die

Adhäsivitätsbestimmung sind nur die an der Kammer sicht- und auszählbaren Plättchen zugänglich, nicht aber die in den Aggregaten und Agglutinaten unbestimmte Zahl verschmolzener Thrombozyten.

h) Methode von BORCHGREVINK (5)
(BORCHGREVINK, CHR.F.: "Platelet adhesion in vivo in patients with bleeding disorders", Acta med.scand. 170, 231 (1961))

Im Gegensatz zu den bisher erwähnten in - vitro - Methoden stellt BORCHGREVINK's Plättchenadhäsivitätsmessung eine in - vivo - Methode dar: Am Unterarm wird ein Standardschnitt von 1 mm Tiefe und 10 mm Länge ausgeführt. Die Thrombozyten werden im venösen Blute und in dem aus der Wunde kommenden Blutstropfen gezählt. Die Differenz beider Zählungen ergibt die Anzahl derjenigen Plättchen, die an der Wundfläche zurückgehalten wurden, nämlich die adhäsivierten Plättchen. BORCHGREVINK hält seiner in vivo - Methode zugute, daß mit ihr die Messung der physiologischen Adhäsivität am Wundrand möglich ist, während mit den in vitro - Methoden eine künstlich induzierte Plättchenadhäsivität wiedergegeben wird.

Die Methoden von WRIGHT, ROVATTI, MOOLTEN u. VROMAN, MARX u. HILLIG, HELLEM und die von BREDDIN enthalten den in seinem Ausmaße schwer zu erfassenden Fehler, der sich aus der Hinzufügung eines Antikoagulans zu dem zu untersuchenden Blute herleitet. Jegliche Manipulation, ja sogar schon allein die Tatsache, daß das Blut den Kreislauf verläßt und stagniert, bewirkt eine mögliche Induktion von Plättchenaggregation und Veränderung des normalen intravasalen Plättchenzustandes.

In der von BORCHGREVINK beschriebenen in - vivo - Methode scheinen die zuletzt genannten Fehlerquellen außer Frage gestellt zu sein. Dafür gibt aber der nicht für alle Patienten in gleichem Ausmaß wirksame Standardschnitt Anlaß zu Bedenken. Bei den einen, nämlich denjenigen Patienten mit dicker Haut, wird der Standardschnitt eine kaum blutende Wunde setzen, während bei anderen, denjenigen mit dünner Haut, eine heftig blutende Verletzung entsteht, an deren Wundrändern die eben erst adhäsivierten Thrombozyten und ihre Aggregate mit dem Blutstrom fortgerissen werden. Auch die besondere Funktion der Haut, durch stark variierende Kapillarisation wärmeregulatorisch

zu wirken, läßt die Standardisierung eines Schnittes und seiner Wirkung problematisch erscheinen.

2) Beschreibung der angewandten Methode

In der vorliegenden Arbeit wurde für die Messung der Thrombozytenadhäsivität unter geringer Abänderung die Methode von MASCHOUF, ROBINSON und LE BEAU benutzt, da in ihr - mit Ausnahme des Temperaturfaktors - die den anderen Methoden anhaftenden Fehlerquellen größtenteils ausgeschaltet sind (61). Bei weitgehender Ähnlichkeit mit der Methode von HELLEM ist jedoch als wesentlicher Vorteil hervorzuheben, daß das Patientenblut ohne Antikoagulans und ohne zeitliche Verzögerung unmittelbar aus der Cubitalvene zur Adhäsivitätsmessung gelangt.

An einem rechtwinkligen Gestell wird eine auswechselbare Glasröhre (G), die Glasperlen enthält, befestigt (vgl.Abb.1). Beide Öffnungen der Glasröhre werden mit Gummipfropfen (P_1 + P_2) verschlossen. Die Gummipfropfen sind von je einer V_2 A - Flügelkanüle (K_1 + K_2) durchbohrt, die mit den Polyethylenschläuchen (S_1 + S_2) in Verbindung stehen. Zwischen den durchbohrten Gummipfropfen (P1 + P2) einerseits und der Glasperlensäule im Rohr (G) andererseits wird je ein 1 cm^2 großes Stück Perlonstrumpf als Knäuel eingelegt, um einer Verstopfung der Kanülen durch die Glasperlen vorzubeugen. Das zweite Ende des Schlauches (S2) steckt gleichfalls in einer V_2 A - Flügelkanüle (K3), die den Gummipfropfen (P3) durchbohrt, der das Reagenzglas (R) verschließt. Der Gummipfropf (P3) wird von einer zweiten Kanüle durchbohrt, an die der Polyethylenschlauch (S3) angeschlossen ist, welcher mit einer am winkligen Gestell fixierten Spritze (T) verbunden ist. Zwischen dem Schlauch (S3) und der Spritze (T) ist ein Dreiwegehahn (Q) eingeschaltet. Spritze (T), Dreiwegehahn (Q) und Schlauch (S3) bilden zusammen ein Pumpsystem zur Schaffung eines Unterdruckes, der sich über das Reagensgläschen (R) auf das gesamte übrige System überträgt. Die am Schlauch (S1) befindliche Klemme (V) verschließt denselben luftdicht. Das freie Ende des Schlauches (S1) enthält einen Konus (O), der eine dichte Verbindung mit der bereits in der

Vene des Patienten liegenden Punktionskanüle - gleichfalls eine V2 A-Flügelkanüle - ermöglicht. Auch die übrigen Verbindungen zwischen Schläuchen und Kanülen sind zwecks besserer Abdichtung mit Verbindungskoni hergestellt. Ist der Schlauch (S1) mit der Punktionskanüle verbunden, wird die Klemme (V) geöffnet, so daß augenblicklich Venenblut direkt in die Apparatur läuft. Neben dem durch Ansaugen der Spritze geschaffenen Unterdruck sorgt eine auf 50 mm Hg - Säule aufgeblasene Blutdruckmanschette am Oberarm des Patienten für ein spontanes Einfließen des Venenblutes in die Apparatur. Sobald das Blut in der Glasperlenröhre (G) erscheint, wird eine Stoppuhr in Gang gesetzt, welche die Durchlaufzeit - sie entspricht der Kontaktzeit des Blutes mit den Glasperlen - mißt. Deshalb muß die Uhr gestoppt werden, wenn das aufsteigende Blut die oberste Grenze der Glasperlensäule (G) erreicht. Durch den Schlauch (S2) gelangt das Blut in das Reagenzglas (R), in welchem 1 cm^3 Blut aufgefangen wird. Mit Schließung der Klemme (V) kann der Blutstrom sofort unterbrochen werden. - Bevor man die Apparatur mit der Punktionskanüle verbindet, muß aus dem abtropfenden Venenblut eine Probe zur Bestimmung der Ausgangsthrombozytenzahl entnommen werden. Die Thrombozytenzahl des im Reagenzgläschen (R) aufgefundenen Blutes wird schließlich in Relation zur Ausgangsthrombozytenzahl gesetzt.

Die Blutproben für die Thrombozytenauszählungen sind mit ACD als Antikoagulans im Verhältnis 1 : 9 verdünnt,

Zur Vermeidung unkontrollierbarer Thrombozytenadhäsionen wurden Polyethylenschläuche und innen polierte V2 A - Flügelkanülen verwendet und das Glasrohr (G) sowie die Reagenzgläser für die Blutproben silikonisiert (61). Es besteht somit die Arbeitshypothese, daß Thrombozyten nirgendwoanders zu adhäsivieren vermögen als nur an den genormten Glasperlen.

Für jeden Versuch wurden 10 g Reflexperlen von 0,5 mm Durchmesser gebraucht, welche die 33 cm lange Glasröhre mit einem Durchmesser von 5 mm genau füllten.

Der Polyethylenschlauch (S1) hat eine Länge von 40 cm und der Schlauch (S2) eine von 20 cm.

Die Durchlaufzeit durch die Glasperlensäule, d.h. die Kontaktzeit des Blutes mit den nichtsilikonisierten Glasperlen betrug

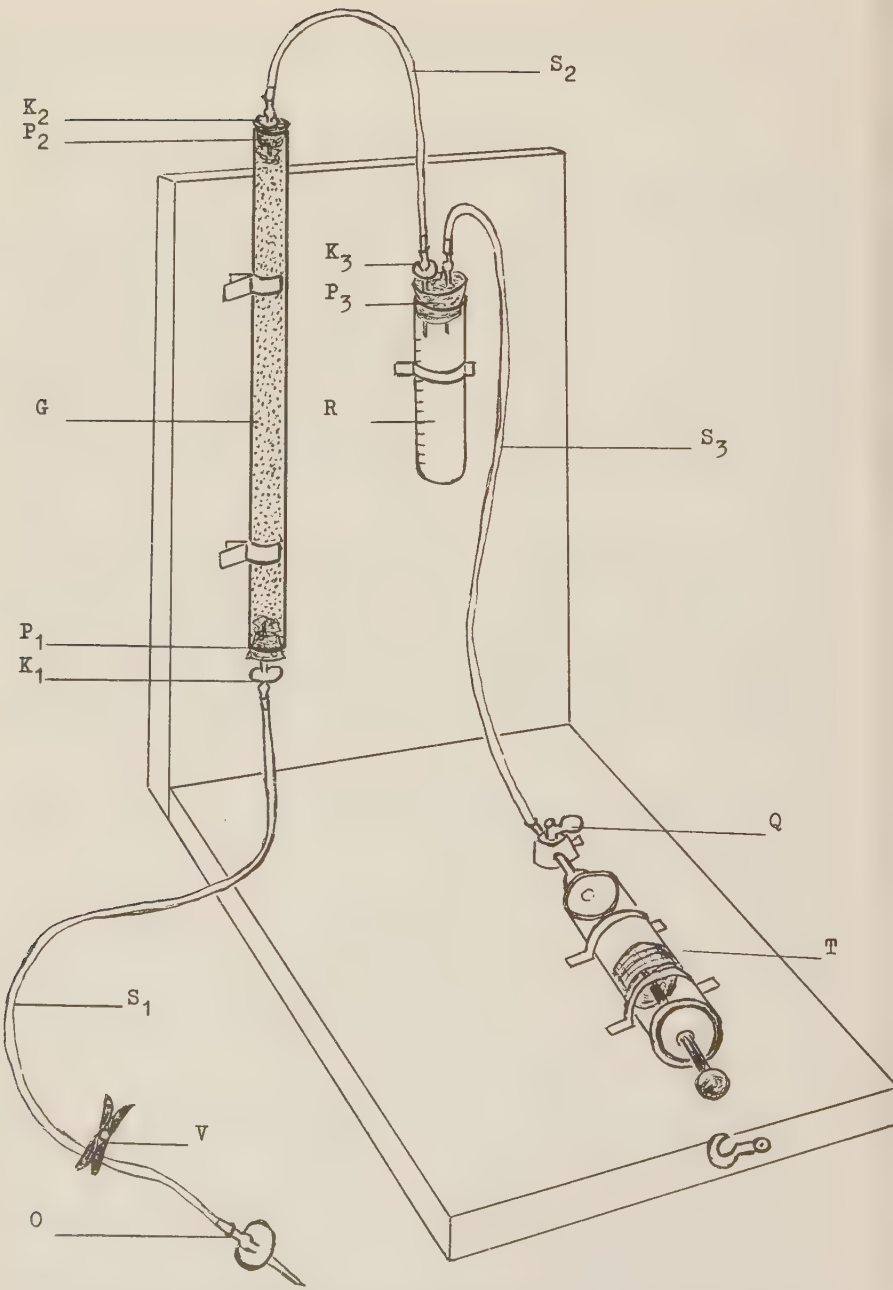

Abb. 1: Schematische Zeichnung der benutzten Apparatur für die Messung der Thrombozytenadhäsivität

30 sec. - Polyethylenschläuche, Verbindungskoni und Klemmen für die Schläuche (S) wurden den Bluko-Transfusionsgeräten der Firma Asid - Institut G.m.b.H., München, entnommen.

Bei den Glasperlen handelt es sich um Reflexperlen Nr. 31/8 kristall der Firma Dragon-Werk, Georg Wild, Bayreuth.

Technik des Silikonisierens:

Vorbereitung: Alle Glasgegenstände werden zwecks Reinigung 24 Stunden lang in konzentrierter H_2SO_4 gelagert. Nachdem durch mehrmaliges Spülen mit Aqua dest. sämtliche Schwefelsäure entfernt worden ist, werden die Gegenstände in einem Sterilisationsapparat getrocknet.

Durchführung: Carboneum tetrachloricum 100,0 wird mit Silikonöl AK 350 (Synochem-Präparat) im Verhältnis 30 : 1 gemischt. Mit diesem Gemisch werden alle Gegenstände sorgfältig durchspült. In einem Spezial-Sterilisationsapparat erfolgt anschließend bei 300° C drei Stunden lang die Einbrennung des Tetrachlorkohlenstoff-Silikonöl-Gemisches in die Glasoberflächen.—Lediglich die zur Thrombozytenauszählung vorgesehenen Blutproben wurden mit einem Antikoagulans (ACD) versetzt, welches nach dem Rezept der Fenwal Laboratories, Morton Grove, Illinois, USA, zubereitet wurde:

Acid. citr.	0,8 %
Natr. citr.	2,2 %
Dextrose	2,45 %
Aqua dest. ad	100 %

Die Auszählung der Thrombozyten vor und nach der Passage des Blutes durch das Gerät erfolgte in der Direktzählmethode, modifiziert nach FEISSLY - LÜDIN. - Da die Erythrozyten gegen Hämolyse bedeutend weniger resistent sind als die Thrombo - zyten, wurden diese durch eine hypotone Lösung hämolysiert, um dadurch den Auszählfehler auszuschalten, der leicht durch ein Überdecken der Thrombozyten durch die sedimentierten Erythrozyten entstehen kann. Diese Lösung ist folgendermaßen zusammengesetzt:

Novocain hydrochl. 3,5 %
Natr. chlor. 0,25 %
Aqua dest. ad 100 %

Novocain wirkt sich gegenüber dem von FEISSLY-LÜDIN angegebenen Cocain insofern günstiger aus, da es die Wanderfreudigkeit der Thrombozyten stärker reduziert, ihre Lebensfähigkeit in vitro aber auf mehrere Stunden ausdehnt. (39).

Ausführung:

Eine Erythrozytenpipette wurde bis zur Marke 0,5 mit Venenblut aufgezogen, das Pipettenende danach sorgfältig abgewischt und sofort mit der Novocain-Stabilisator-Lösung bis zur Marke 101 aufgefüllt. Der Inhalt der Pipette wurde gut durchmischt und blieb 20 Minuten bis zum Eintritt der vollständigen Hämolyse liegen. Um eine optimale Durchmischung des Pipetteninhaltes zu erlangen, wurde die Pipette anschließend für 2 Minuten auf den Schüttelapparat gelegt. Hierauf wurden drei Tropfen des Pipetteninhaltes verworfen. Nun wurde eine Schillingzählkammer auf die übliche Weise gefüllt und für drei Minuten in eine feuchte Kammer gebracht, um das "Sich-Setzen" der Thrombozyten abzuwarten. Die direkte Auszählung erfolgte unter dem Phasenkontrastmikroskop mit der Optik Okular 12,5, Objektiv 42. Um den Auszählfehler möglichst gering zu halten, wurden aus dem Netz der Schillingkammer zwei diametral gegenüberliegende Quadrate von je 1 mm^2 Flächeninhalt vollständig ausgezählt. Die hieraus resultierende Summe mit 1.000 multipliziert ergab die gewünschte Anzahl der Thrombozyten in einem mm^3 Blut. Dies leitet sich aus folgender Überlegung her:

Entsprechend der Einteilung des Zählnetzes der Schillingkammer beträgt die Länge einer Seite eines kleinen Quadrates 0,2 mm, die Füllungshöhe gleich 0,1 mm. Daraus ergibt sich der Rauminhalt über einem kleinen Quadrat: $0,2 \times 0,2 \times 0,1 = 0,004\ mm^3 = \frac{4}{1.000}\ mm^3 = \frac{1}{250}\ mm^3$.

2 x 25 dieser kleinen Quadrate wurden pro Kammerfüllung ausgezähl
Die Verdünnung des Blutes in der Erythrozytenpipette war 200-fach. Wird die Anzahl der gezählten Thrombozyten mit X bezeichnet, so erhält man die Thrombozytenzahl in einem mm^3 Blut mittels der Formel :

$$R = \frac{X \cdot 250 \cdot 200}{2 \cdot 25} = X \cdot 1.000$$

Um die an den Glasperlen adhäsivierten Thrombozyten in Prozenten anzugeben, wurde die Thrombozytenzahl des Blutes vor der Passage des Apparates mit 100 % beziffert. Die Differenz zwischen den 100 % der Thrombozyten vor der Passage und denen des aufgefangenen Blutes nach der Passage ergab die gewünschte Adhäsivität in Prozenten, z.B. :

Thrombozyten vor der Passage 280.000 = 100 %
Thrombozyten nach der Passage 70.000 = X %

$$X = \frac{100 \cdot 70.000}{280.000} = \frac{700}{28} = 25\ \%$$

Es sind also 75 % Plättchen adhäsiviert, d.h. an den Glasperlen kleben geblieben.

3) Aussagekraft und mögliche Fehler der Methode

Bei der Bestimmung der Plättchenadhäsivität unter Anwendung der vorbeschriebenen Methode ist zu berücksichtigen, daß während der Passage des Blutes durch die Glasperlensäule außer den Thrombozyten auch eine nicht näher bestimmte Anzahl von Erythro- und Leukozyten an den Glasperlen haften bleiben können. Inwieweit durch die haftenden Erythro- und Leukozyten eine Beeinflussung der Thrombozytenadhäsivität stattfindet, sei es in einer diese fördernden oder hemmenden Art, wird bei der hier angewandten Methode und bei allen mit Voll- bzw. Nativblut arbeitenden Methoden vernachlässigt.

Da die Erythro-, und Leukozyten sowohl gegenüber mechanischer Beanspruchung als auch gegenüber physiko-chemischer Veränderung des sie umgebenden Milieus bedeutend widerstandsfähiger sind als die höchstempfindlichen Thrombozyten, ist unseres Erachtens eine gröbere Beeinflussung der Thrombozytenadhäsivität durch verklebende oder sich an den Glasperlen anhaftende Leukozyten unwahrscheinlich, zumal auch bei der hier angewandten Methode Nativblut unmittelbar aus der Cubitalvene zur Adhäsivitätsbestimmung der Thrombozyten gelangt.

Allein die Menge der Glasperlen und die Kontaktzeit des Blutes mit diesen Perlen sind für die Adhäsivitätsmessung der

Thrombozyten entscheidende Faktoren, die bei allen Untersuchungen konstant gehalten werden müssen.

4) Normalwerte und Berechnung der Streuung

Der Messung der Plättchenadhäsivität bei Patienten ging eine Testung der Methode und der selbst angefertigten Apparatur an Normalpersonen voraus.

Bei 12 gesunden, meist jugendlichen Personen beiderlei Geschlechts wurde in der oben beschriebenen Weise die Plättchenadhäsivität bestimmt. Bei 5 Personen erfolgte eine Wiederholung der Adhäsivitätsmessung, bei einer Person eine Dreifachbestimmung jeweils im Abstand von mehreren Tagen bis zwei Wochen.

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse dieser Untersuchungen.

Tabelle 1: Thrombozytenadhäsivität von Normalpersonen

Pers.	Alter	Datum	Thrombozytenzahl Vor dem Versuch	Thrombozytenzahl Nach dem Versuch	Adhäsivität
1a) D.E.m.	29	19.10.	268.000	76.000 (28,4%)	71,6 %
1b) D.E.m.	29	23.10.	276.000	89.000 (32,2%)	67,8 %
1c) D.E.m.	29	5.11.	288.000	78.000 (27,9%)	72,1 %
2a) M.R.m.	24	22.10.	254.000	82.000 (32,3%)	67,7 %
2b) M.R.m.	24	27.10.	263.000	78.000 (29,7%)	70,3 %
3a) U.K.w.	23	26.10.	274.000	59.000 (21,5%)	78,5 %
3b) U.K.w.	23	8.11.	259.000	44.000 (16,9%)	83,1 %
4a) E.S.m.	24	3.11.	242.000	73.000 (30,0%)	70,0 %
4b) E.S.m.	24	19.11.	283.000	97.000 (34,4%)	65,7 %
5a) V.E.m.	21	26.10.	264.000	76.000 (28,7%)	71,3 %
5b) V.E.m.	21	6.11.	296.000	80.000 (27,0%)	73,0 %
6a) R.R.m.	23	10.11.	199.000	59.000 (29,4%)	70,4 %
6b) R.R.m.	23	17.11.	221.000	62.000 (28,0%)	72,0 %
7) A.B.w.	24	12.11.	348.000	55.000 (16,0%)	84,0 %
8) E.P.w.	33	4.11.	330.000	96.000 (29,1%)	70,9 %
9) R.E.m.	24	6.11.	227.000	83.000 (36,6%)	63,4 %
10) K.STm.	28	2.12.	276.000	94.000 (34,0%)	66,0 %
11) H.W.m.	54	4.12.	272.000	56.000 (20,6%)	79,4 %
12) F.D.m.	63	8.12.	219.000	73.000 (33,3%)	66,7 %

Zur Errechnung des arithmetischen Mittels m wurden die Mittelwerte x der Dreifach- und Doppelbestimmungen ermittelt und mit den übrigen Messungen x addiert. Die Summe S wurde durch die Anzahl n der Versuchspersonen dividiert.

$$m = \frac{Sx}{n} = 71{,}8\ \%$$

In der Arbeit von MASCHOUF, ROBINSON und LE BEAU (49) wird das arithmetische Mittel mit 66,0 % angegeben.
Der Unterschied erklärt sich aus der gering abweichenden Versuchsanordnung, insbesondere aus der von den Verfassern angegebenen 10 sec. kürzeren Kontaktzeit des Blutes mit den Glasperlen. -
Die vom arithmetischen Mittel maximal abweichenden Messungen betrugen 63,4 % und 84,0 %. Hieraus ergab sich die Variationsbreite von 20,6 %.
Aus diesen Daten wurde der Normalbereich der Thrombozytenadhäsivität abgeleitet. Er beträgt 60 - 85 %. Messungen der Thrombozytenadhäsivität von weniger als 60 % wurden als vermindert, solche über 85 % als gesteigert bezeichnet. -
Die Streuung S' wurde nach der Formel berechnet:

$$S' = \sqrt{\frac{S\ (x - m)^2}{n - 1}} = \pm\ 6{,}62\ \%$$

Die Berechnung erfolgte auf folgendem Wege (17):
Zur Erleichterung der Rechenarbeit wurde ein vorläufiger Mittelwert A angenommen, der 70 % sei. Für jeden Meßwert x (bzw. die Mittelwerte der Dreifach- und Doppelbestimmungen) wurde die Abweichung von A berechnet und ins Quadrat erhoben. Um auf die Summe der Abweichungsquadrate um das arithmetische Mittel, $S\ (x - m)^2$, zu gelangen, mußte noch das Korrekturglied CA von $S\ (x - A)^2$ abgezogen und durch die Anzahl n der Messungen x. dividiert werden:

Vorläufiger Mittelwert A = 70 %

	x - A	$(x - A)^2$
1)	+ 0,5	0,25
2)	- 1,0	1,00
3)	+ 10,8	116,64
4)	- 2,15	4,62
5)	+ 2,15	4,62
6)	+ 1,2	1,44
7)	+ 14,0	196,00
8)	+ 0,9	0,81
9)	- 6,6	43,56
10)	- 4,0	16,00
11)	+ 9,4	88,36
12)	- 3,3	10,89

$S (x - A) = + 38,95 - 17,05 = + 21,90$

$S (x - A)^2 = 484,19$

$$CA = \frac{[S(x - A)]^2}{n} = \frac{479,61}{12} = 39,97$$

$$S (x - m)^2 = 484,19 - 39,97 = 444,22$$

$$\frac{S (x - m)^2}{n - 1} = \frac{444,22}{11} = 40,38 = s'^2 \quad \text{(Varianz)}$$

$$s' = \sqrt{40,38} = 6,62\ \%$$

Zum Vergleich mit der Thrombozytenadhäsivität standen bei allen Patienten fast immer folgende Befunde zur Verfügung:

1) Thrombozytenzahl - Abkürzung: Thromboz. - (Bestimmung nach FEISSLY-LÜDIN): normal: 150.000 - 350.000/cmm Blut

2) Blutungszeit - Abkürzung: Bl.-Z.- (Bestimmung nach IVY: normal: bis 6 min.

3) Retraktion des Blutgerinnsels - Abkürzung: Retr. - (Bestimmung nach FONIO, BURSTEIN, LEWI, HARTMANN, COPLEY und BUCHER): normal: 45 - 55 mm

4) Kapillarresistenz - Abkürzung: R.-L. - (Bestimmung nach RUMPEL - LEEDE):
normal: keine Petechien an der Beugeseite des Unterarmes nach 5 min. Stauung mit der Blutdruckmanschette bei 50 mm Hg.

5) Prothrombinverbrauch - Abkürzung: Pr.-V. - (Bestimmung nach KOLLER, LÖLIGER und DUCKERT):
normal: 99 - 94 %.

6) Gesamtgerinnung, sog. Heparinzeit - Abkürzung: Gg. - (Bestimmung modifiziert nach MARBET-WINTERSTEIN):
normal: 3 - 4 min.

7) Fibrinogen - Abkürzung: Fibrg.- (Bestimmung nach SCHULZ):
normal: 270 - 500 mg%.

8) Faktor VIII und Faktor IX (Bestimmung nach BIGGS, DOUGLAS und McFARLANE):
nur bei Fällen mit Angiohämophilie - Verdacht bestimmt.

Diese Untersuchungen wurden - mit Ausnahme der Thrombozytenzählung - dankenswerterweise von Frau I. ENKE im Gerinnungslabor der II. Medizinischen Klinik im Städt. Krankenhaus Berlin - Moabit durchgeführt.

I. Untersuchungen und Ergebnisse

Bei den von uns untersuchten 156 Patienten handelte es sich um Patienten der II. Medizinischen Klinik im Städt. Krankenhaus Berlin - Moabit. Weitaus die meisten von ihnen wurden während eines stationären Krankenhausaufenthaltes untersucht, ein Teil der Patienten wurde über die der II. Medizinischen Klinik angeschlossenen Geschwulstberatungsstelle betreut.

1) Patienten mit Thrombozytopenie

Bei 36 Patienten verschiedener Leiden (Diagnosen in Tabelle 2a) wurde eine Thrombozytopenie festgestellt mit einer Schwankungsbreite von 14.000 bis 154.000 Thrombozyten/cmm Blut. Ihre Untersuchungsergebnisse zeigt Tabelle 2.

Auf Abbildung 2 ist die prozentuale Aufteilung ihrer Thrombozyten zahlen dargestellt. Dabei ist zu sehen, daß mehr als 50 % der 36 Patienten weniger als 100.000 Thrombozyten/cmm Blut hatten.

Tabelle 2: Patienten mit Thrombozytopenie

Pat.	Bl.-Z. bis 6 Min.	R.-L.	Pr.-V. 99-94 %	Retr. 45-55 mm	Fibrg. 270-500 mg%	Ery. Mill/ cmm	Thromb. 150000-350000 /cmm	Adh. 60-85%	Gg. 3-4 Min.
11 m.	15'	stark	72	12	370	3,95	14000	42,8	verl.
13 w.	15'	+++	88	8	370	3,82	28000	25	verl.
32 m.	4'	+	97	45	530	3,90	115000	40,8	verl.
39 w.	9'	neg.	99	35	30	2,67	71000	19,7	stark verl.
40 w.	6'30"	neg.	99	33	400	2,45	132000	71,2	etwas verl.
41 w.	1'	++	98	18	465	5,13	78000	70,6	etwas verl.
43 w.	8'30"	neg.	96	30	120	2,11	54000	41	stark verl.
44 w.	2'	sehr stark	97	30	500	3,53	148000	37,2	norm.
45 m.	9'30"	schw.	98	41	300	4,28	139000	64,1	etwas verl.
52 w.	3'	stark	98	41	530	4,16	87000	75,8	verl.
53 m.	1'30"	schw.	99	31	335	2,63	120000	77,5	verl.
57 w.	12'30"	stark	94	21	625	4,11	48000	70,9	verl.
60 m	12'	+++	97	50	180	4,10	34000	78,3	sehr stark verl.
67 w.	6'30"	neg.	92	40	300	4,50	115000	86,2	stark verl.
72 w.	6'30"	stark	97	35	240	3,45	79000	68,4	--
78 w.	1'30"	+	68	40	300	4,25	107000	69,2	verl.
81 w.	15'	sehr stark	97	27	370	3,11	81000	21	etwas verl.
82 m.	12'	stark	99	50	300	4,48	110000	74,6	verl.
85 m.	8'	neg.	92	37	430	2,91	140000	57,2	verl.
86 w.	4'20"	++	99	41	255	3,95	73000	37	verl.
88 w.	15'	+++	95	21	300	4,10	27000	44,4	verl.
92 m.	15'	schw.	55	32	195	4,71	20000	30	stark verl.
94 m.	7'	+	96	27	240	3,30	60000	30	verl.

Fortsetzung Tabelle 2

Pat.	Bl.-Z. bis 6 Min.	R.-L.	Pr.-V. 99-94 %	Retr. 45-55 mm	Fibrg. 270-500 mg%	Ery. Mill/ cmm	Thromb. 150000-350000 /cmm	Adh. 60-85%	Gg. 3-4 Min.
01 w.	1'30"	stark	96	31	270	3,60	70000	68,6	norm.
03 m.	2'30"	schw.	98	42	315	3,53	115000	60,9	etw. verl.
06 m.	6'	schw.	98	30	300	4,21	106000	52,9	verl.
14 w.	2'30"	sehr stark	96	55	240	4,40	145000	86,2	norm.
18 w.	7'30"	+++	99	53	210	3,74	138000	79	stark verl.
21 w.	15'	+	94	36	315	2,72	105000	18,1	norm.
23 w.	7'	++	87	45	300	4,50	104000	42,3	etw. verl.
25 m.	2'30"	++	96	32	385	3,50	158000	51,3	norm.
36 w.	15'	stark	85	18	560	4,45	20000	45	stark verl.
39 w.	15'	neg.	97	47	370	4,50	154000	57,8	etw. verl.
46 w.	15'	sehr stark	69	10	560	3,81	12000	25	stark Verl.
49 w.	11'30"	+	60	65	370	3,90	140000	70,7	etw. verl.
2 w.	5'30"	+	95	46	320	4,75	114000	69,6	norm.

Tabelle 2a: Diagnosen und Zeichen der Blutungsneigung der Patienten mit Thrombozytopenie

1) Idiopathische thrombopenische Purpura, Nasen- u. Mundschleimhautblutungen, blaue Flecke, schlecht stillbare Verletzungsblutungen.

3) Idiopathische thrombopenische Purpura, Menorrhagie, blaue Flecke, Nasenbluten.

2) Diab.mell., Tumorausschluß, Nasen- und Mundschleimhautblutungen.

9) Lupus erythematodes, hämorrhag. Cystitis urica.

0) Chron.lymphat. Leukämie, Nasenbluten, blaue Flecke.

1) Lebercirrhose, blaue Flecke.

3) Splenomegale Lebercirrhose, Nachbluten nach Zahnextraktion.

4) Cholecystitis, blaue Flecke.

Fortsetzung Tabelle 2a:

45) Hämolyt. Anämie, blaue Flecke.

52) Diabet. Fettleber, starke Blutung nach einer Curettage, blaue Flecke.

53) Schwerer Leberparenchymschaden, unklare Hämaturie bei Ausschluß eines urologischen Leidens.

57) Chron. myeloische Leukämie, Nasen- und Mundschleimhautblutungen.

60) Zustand nach Hepatitis infect., blaue Flecke.

67) Tumorausschluß, Nasenbluten, blaue Flecke.

72) Chron.lymphat. Leukämie, Nasenbluten, blaue Flecke.

78) Pyelonephritis, blaue Flecke.

81) Idiopathische thrombopenische Purpura, Menorrhagien, blaue Flecke, Nasenbluten.

82) Diab. Fettleber, Nachbluten nach Zahnextraktion.

85) Colondivertikulose, intestinale Blutung, Nasenbluten.

86) Menorrhagien bei fehlender gynäkolog. Genese.

88) Idiopathische thrombopenische Purpura, heftiges Nachbluten nach Zahnextraktion, Nasenbluten, blaue Flecke.

92) Idiopathische thrombopenische Purpura, blaue Flecke, schlecht stillbare Verletzungsblutungen.

94) Chron. lymphat. Leukämie, keine Blutungsneigung.

101) Chron. lymphat. Leukämie, Nasenbluten, blaue Flecke.

103) Lebercirrhose, Ösophagusvarizenblutung.

106) Schwerer Leberparenchymschaden, schlecht stillbare Verletzungsblutung.

114) Chron. lymphat. Leukämie, Nasenbluten, blaue Flecke.

118) Metastasierendes Colon-Carcinom, blaue Flecke, Mundschleimhautblutungen.

121) Idiopathische thrombopenische Purpura, blaue Flecke, Menorrhagie.

123) Ohne Diagnose, Nasen- und Mundschleimhautblutungen von Kindheit an.

Fortsetzung Tabelle 2a:

125) Chron. lymphat. Leukämie, keine Blutungsneigung.

136) Idiopathische thrombopenische Purpura, blaue Flecke, Menorrhagien, Hämaturie.

139) Idiopathische thrombopenische Purpura, blaue Flecke, Hämaturie, Nasenbluten.

146) Idiopathische thrombopenische Purpura, blaue Flecke, Nasen- und Mundschleimhautblutungen.

149) Chron. myeloische Leukämie, Nasenbluten.

2) Verdacht auf Purpura SCHÖNLEIN-HENOCH, Hämaturie.

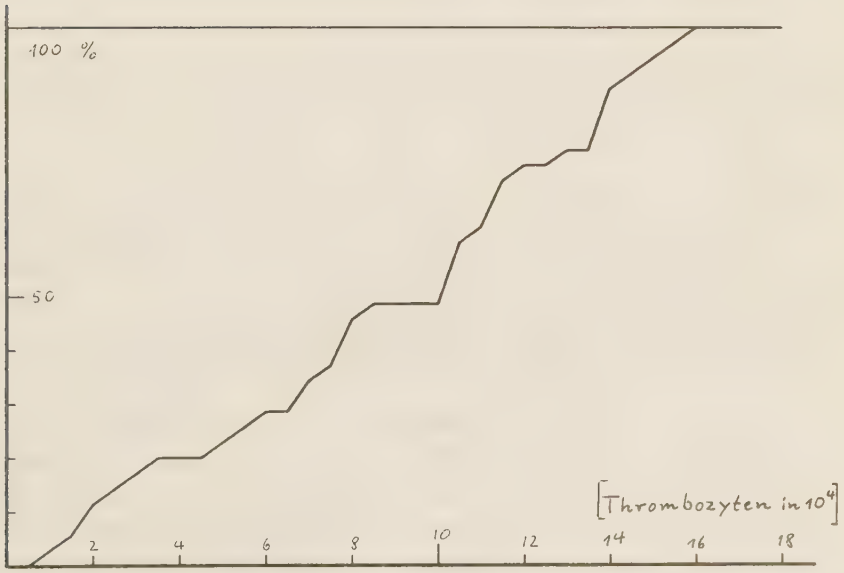

Abb. 2: Thrombozytenverteilung der Pat. mit Thrombozytopenie (n = 36)

Die Thrombozytenadhäsivität wurde bei 19 Patienten oder 53 % der Patienten mit Thrombozytopenie als vermindert gemessen, bei 15 Patienten (42 %) verhielt sie sich unauffällig und in 2 Fällen wurde die Adhäsivität als erhöht gefunden.

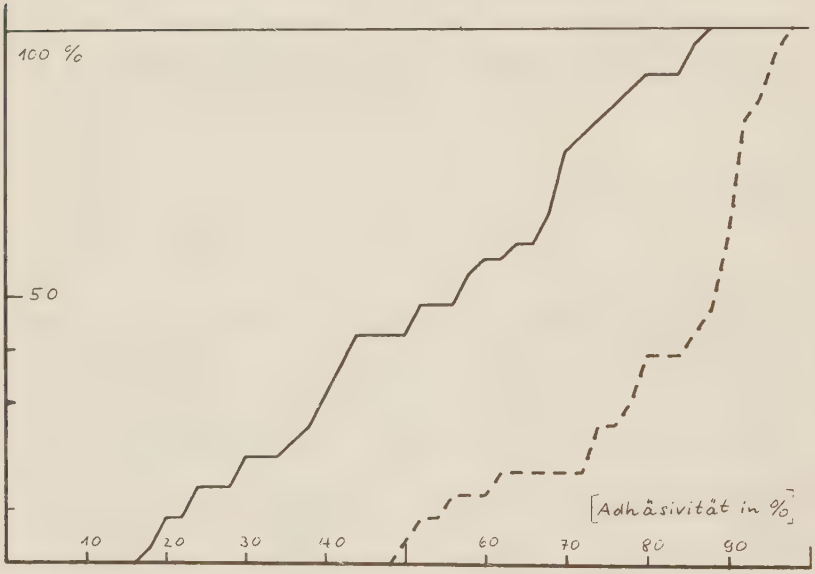

Abb. 3: Adhäsivitätsverteilung der Pat. mit
——— Thrombozytopenie (n = 36), bzw.--- Thrombozytose (n = 23)

Abbildung 3 zeigt die Verteilung der Plättchenadhäsivität der Patienten mit Thrombozytopenie und stellt sie den Adhäsivitätswerten der Patienten mit Thrombozytose (nähere Beschreibung im folgenden Kapitel) gegenüber. Hierbei wird für die Patienten mit Thrombozytopenie eine Tendenz zu überwiegend verminderten Adhäsivitätswerten deutlich.
Auch ein Vergleich der Gerinnselretraktion des Patientenkollektivs mit Thrombozytopenie mit dem mit Thrombozytose in Abbildung 4 stellt ein Überwiegen pathologischer Werte bei den Patienten mit Thrombozytopenie heraus.

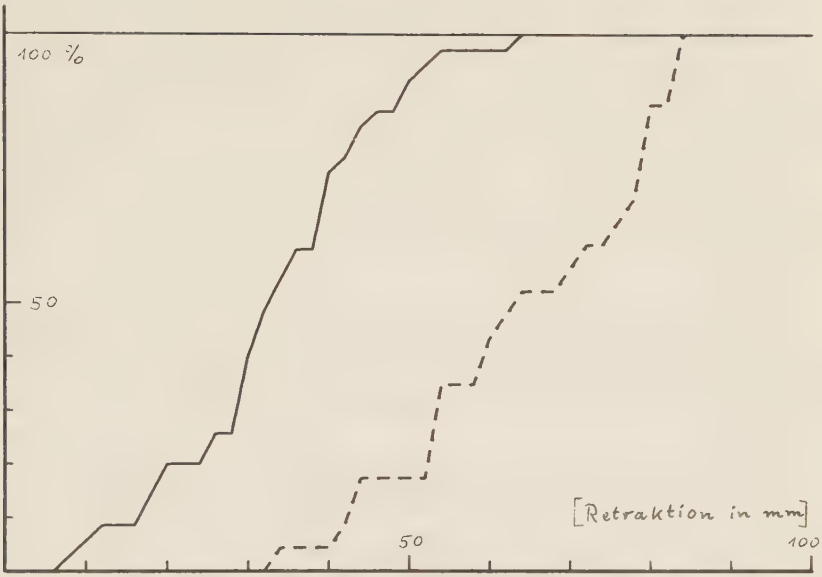

Abb. 4: Gerinnselretraktion der Pat. mit Thrombozytopenie (n = 36)
--- Gerinnselretraktion der Pat. mit Thrombotytose (n = 23)

Die Gerinnselretraktion war bei 27 Patienten (75 % der 36 Patienten mit Thrombozytopenie) vermindert, bei 8 Patienten fiel sie normal aus und bei einem Patienten war sie überhöht.
Zu ähnlichen Ergebnissen führen auch die zwischen Thrombozytopenie und Thrombozytose vergleichenden Darstellungen der Kapillarresistenzprüfung nach Rumpel-Leede auf Abbildung 5 und der Blutungszeit auf Abbildung 6.

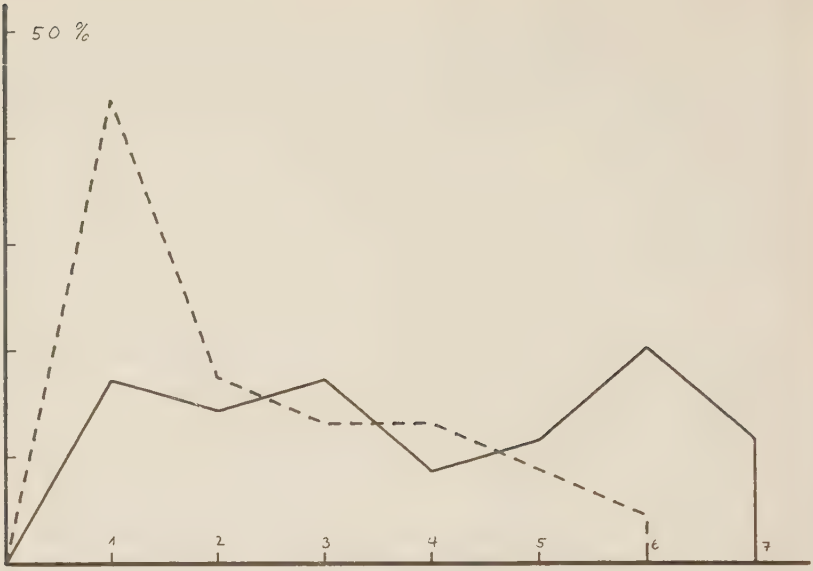

Abb. 5: (Rumpel-Leedescher Versuch: 1=neg., 2=schwach, 3= +, 4= ++, 5= +++, 6=stark, 7=sehr stark)

——— Rumpel-Leedescher Versuch der Pat. mit Thrombozytopenie (n = 36)

----- Rumpel-Leedescher Versuch der Pat.mit Thrombozytose n = 23)

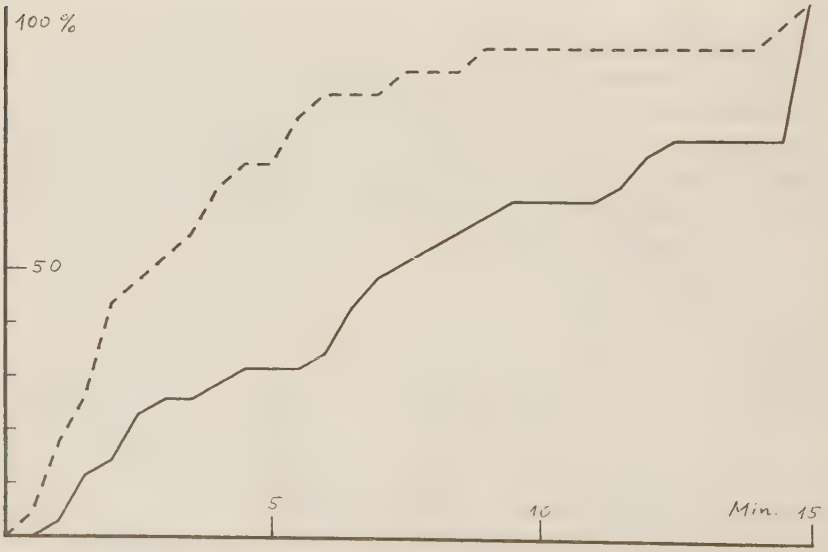

Abb.6: —— Blutungszeiten der Pat.mit Thrombopenie (n = 36)
--- Blutungszeiten der Pat.mit Thrombozytose (n = 23)

Der Rumpel-Leedesche Versuch ergab bei 19 Patienten (53 % der Patienten mit Thrombozytopenie) deutlich positive Petechienbildungen, während in fünf Fällen (14 %) keine Petechien auftraten.

Die Blutungszeit war bei 23 Patienten (64 %) verlängert, davon in neun Fällen (25 % der 36 Patienten mit Thrombozytopenie) auf mehr als 15 Minuten. Bei 13 Patienten (36 %) fanden sich normale Blutungszeiten.

Die Gesamtgerinnung wurde bei 29 Patienten (83 %) als "etwas verlängert" bis "sehr stark verlängert" gemessen und bei 6 Patienten (17 %) fiel sie als "normal" aus.

Die Untersuchungsergebnisse der Patienten mit Thrombozytopenie lassen erkennen, daß die durch die Plättchenadhäsivität und die Gerinnselretraktion charakterisierten Thrombozytenfunktionen häufig gestört sind.
Von den 36 untersuchten Patienten mit Thrombozytopenie hatten 29 oder 80,6 % eine verminderte Adhäsivität und / oder eine verminderte Gerinnselretraktion.
Bei 16 oder 44,4 % der insgesamt 36 Patienten waren Thrombozytenadhäsivität und Gerinnselretraktion gemeinsam reduziert. Zwei Patienten oder 5,6 % boten allein eine unzureichende Thrombozytenadhäsivität, während die Gerinnselretraktion als normal gemessen wurde. Bei 11 Patienten oder 30,6 % fand sich eine verminderte Retraktion des Blutgerinnsels bei normaler Adhäsivität der Thrombozyten.
Hierbei fällt auf, daß die Befundkombination normale Thrombozytenadhäsivität bei verminderter Gerinnselretraktion häufiger beobachtet wurde als eine Verminderung der Thrombozytenadhäsivität bei normaler Gerinnselretraktion (Tabelle 2, Patienten Nr. 123 u.139), wobei die Gerinnselretraktion jedoch an der untersten Grenze des Normbereiches lag.
Es ist zu fragen, ob diese Beobachtung ein zufälliges Ergebnis unseres Patientenkollektivs bedeutet, oder ob sie im Zusammenhang mit der Thrombozytopenie zu sehen ist. Hierauf wird später noch eingegangen.

2) Patienten mit Thrombozytose

Bei 23 Patienten verschiedener Krankheiten (Diagnosen siehe Tabelle 3a) mit unterschiedlich ausgeprägter Blutungsneigung wurde eine Vermehrung der Plättchen festgestellt. Die Schwankungsbreite betrug 370.000 bis 1.750.000 Thrombozyten/cmm Blut.

In Tabelle 3 sind die Untersuchungsergebnisse der Patienten mit Thrombozytose zusammengefaßt. Die Thrombozytenverteilung der Patienten mit Thrombozytose veranschaulicht Abbildung 7.

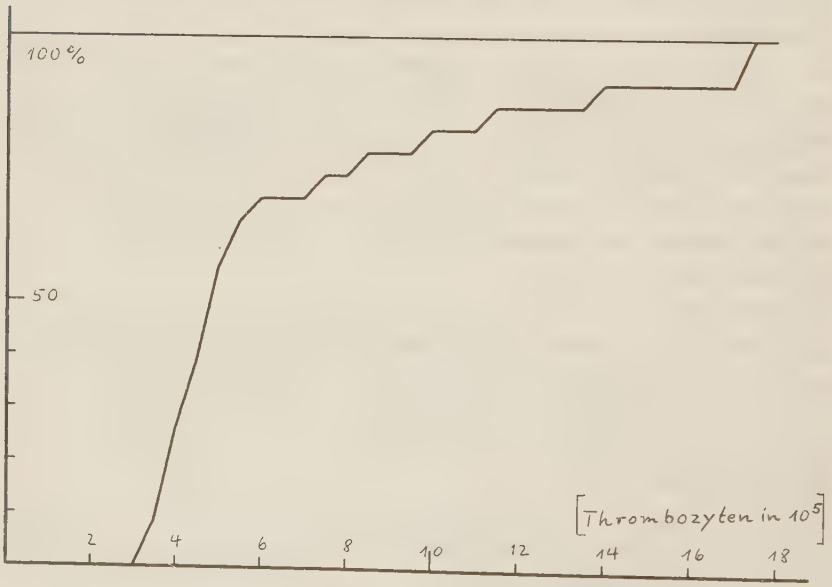

Abb. 7: Thrombozytenverteilung der Pat. mit Thrombozytose (n - 23)

Tabelle 3: Patienten mit Thrombozytose

at.	Bl.-Z. bis 6 Min.	R.-L.	Pr.-V. 99-94 %	Retr. 45-55 mm	Fibrg. 270-500 mg%	Ery. Mill/ cmm	Thromb. 150000-350000 /cmm	Adh. 60-85%	Gg. 3-4 Min.
1 w.	3'30"	neg.	97	73	300	4,44	428000	91,4	norm.
16 m.	14'30"	neg.	98	85	500	2,78	1748000	93,6	verkürzt
22 m.	1'10"	+	99	45	580	3,23	531000	91,5	norm.
24 w.	5'50"	++	98	60	430	3,72	732000	80,5	etw. verkürzt
27 m.	2'	schw.	99	55	560	4,01	398000	80,4	norm.
36 w.	2'	+	91	55	415	4,00	508000	56,2	etw. verl.
48 w.	1'30"	neg.	99	80	430	2,19	1750000	98,4	verkürzt
50 m.	1'	neg.	99	55	560	4,44	461000	95,1	norm.
54 w.	4'30"	++	97	62	500	3,20	500000	61,8	etw. verl.
65 w.	2'50"	+++	98	85	430	5,10	832000	85,5	norm.
70 m.	1'30"	neg.	96	60	610	3,11	586000	74,7	norm.
84 w.	2'	+++	97	42	530	3,80	536000	92,3	norm.
93 m.	1'	neg.	97	80	300	5,19	370000	90,5	norm.
97 w.	15'	++	96	70	195	4,70	368000	89,2	verl.
98 w.	3'50"	schw.	97	78	300	3,58	476000	95,4	etw. verl.
99 w.	2'20"	schw.	96	80	385	4,90	1165000	88,3	norm.
104 w.	5'30"	stark	96	77	335	6,21	499000	93	norm.
109 w.	0'40"	neg.	97	85	255	8,53	976000	91,1	norm.
138 w.	2'	schw.	98	55	430	6,10	373000	52,3	etw. verl.
141 w.	4'	neg.	97	45	370	3,63	414000	77,3	etw. verl.
143 w.	9'	+	98	80	240	4,77	428000	49,6	verl.
148 m.	5'40"	neg.	99	35	430	3,30	373000	73,2	verkürzt
151 w.	7'30"	neg.	98	65	400	4,40	1380000	89,9	norm.

Tabelle 3a: Diagnosen und Zeichen der Blutungsneigung der Patienten mit Thrombozytose

1) Cholestatische Hepatose, Menorrhagie.
16) Ungeklärte Thrombozytose, Nasen- und Mundschleimhautblutungen.
22) Primär chron. Polyarthritis, unklare Hämaturie.
24) Hämaturie unter Antikoagulantientherapie nach Lungeninfarkt und bei Varicosis.
27) Cholecystitis, gelegentlich Nasen- und Mundschleimhautblutungen.
36) Chron. myeloische Leukämie, keine Blutungsneigung.
48) Aplastische Anämie, keine Blutungsneigung.
50) Verdacht auf Thrombozytopathie, blaue Flecke, von Kindheit an häufig Nasen- und Mundschleimhautblutungen, Nachblutung nach Zahnextraktion.
54) Leberparenchymschaden bei Alkoholismus, blaue Flecke, starke Blutung post partum.
65) Ohne Diagnose, Mundschleimhautblutungen, blaue Flecke.
70) Primär chron. Polyarthritis, Mundschleimhautblutungen, intestinale Blutung.
84) Colon-Neoplasma, blaue Flecke.
93) Myokardinsuffizienz, Nachblutung nach Zahnextraktion.
97) Menorrhagie bei fehlender gynäkologischer Genese.
98) Verdacht auf Osteomyelosklerose, keine Blutungsneigung.
99) Chron. myeloische Leukämie, keine Blutungsneigung.
104) Polyzythämie, blaue Flecke, Nasenbluten.
109) Polyzythämie, keine Blutungsneigung.
138) Polyzythämie, keine Blutungsneigung.
141) Grav. M.VII, starkes Nasenbluten, blaue Flecke.
143) M.Osler, Nasen- und Mundschleimhautblutungen, Menorrhagie.
148) Ulcus ventriculi, Benzidinprobe im Stuhl positiv, Nasenbluten.
151) Primär chron. Polyarthritis, Mundschleimhautblutungen, schlecht stillbare Verletzungsblutungen.

Wie der Diagrammverlauf zeigt, wurden bei über der Hälfte der Patienten Thrombozytenzahlen von 500.000/cmm Blut und mehr gezählt.
Die Adhäsivitätsbestimmungen der Thrombozyten ergaben meistens normale und überhöhte Werte (vgl. Abbildung 3). Sieben Patienten (30 %) hatten Adhäsivitätswerte innerhalb des Normbereiches, 13 Patienten (57 %) wiesen einen erhöhten Wert auf und in drei Fällen (13 %) wurde eine zu niedrige Plättchenadhäsivität festgestellt.
Überwiegend erhöhte Werte wurden auch bei der Gerinnselretraktionsmessung gefunden (vgl. Abbildung 4). Zwei Retraktionsmessungen (9 %) mit verminderten Werten und sechs Messungen (26 %) mit im Normbereich liegenden Werten stehen 15 deutlich erhöhten Meßergebnissen gegenüber (65 %).
Der Rumpel-Leedesche Versuch führte bei 13 Patienten (57 %) zu keinen oder nur schwach angedeuteten Petechien. Zehnmal (43 %) fiel die Kapillarresistenzprüfung positiv bis stark positiv aus (vgl. Abbildung 5).
Die Blutungszeit dauerte mit Ausnahme von vier Fällen (17 % der 23 Patienten) weniger als 6 Minuten (vgl. Abbildung 6).
Die Gesamtgerinnung war zwölfmal (53 %) "normal", bei vier Patienten (17 %) wurde sie als "verkürzt" und bei sieben Patienten (30 %) als "etwas verlängert" bis "verlängert" gemessen.

Die Gegenüberstellung der beiden Patientenkollektive mit quantitativen Thrombozytenstörungen hebt für die Patienten mit Thrombozytopenie eine deutliche Tendenz zu überwiegend verminderten Werten hervor, während die Untersuchungen an unseren Patienten mit Thrombozytose zu überwiegend normalen und sogar überhöhten gerinnungsphysiologischen Ergebnissen führten.

Da die Bestimmung der Plättchenadhäsivität und die Messung der Retraktion des Blutgerinnsels direkte Thrombozytenfunktionsprüfungen darstellen, ist eine Untersuchung ihrer Beziehungen zur Thrombozytenzahl von besonderem Interesse. Eine Klärung dieser Frage könnte auch Aufschluß über die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse unserer Patienten mit quantitativen Thrombozytenstörungen geben.

3) Untersuchungen über die Korrelation zwischen Thrombozytenzahl und Thrombozytenadhäsivität bzw. Gerinnselretraktion bei Patienten mit Thrombozytopenie und Thrombozytose

Werden einzelne Gerinnungskomponenten in einem Koordinatensystem zueinander in Verbindung gebracht, so gelingt es, mit Hilfe der Regressionsgeraden und des zugehörigen Korrelationskoeffizienten ihre wechselseitigen Beziehungen sowohl graphisch als auch statistisch zu charakterisieren.

Es wurden für die Berechnung der Regressionsgeraden die Formel $y = a + b\,(x - x_s)$ und für die Berechnung des Korrelationskoeffizienten die Formel $r = \frac{Sxy}{\sqrt{Sxx \cdot Syy}}$ benutzt.

Der Frage, inwieweit zwischen Thrombozytenadhäsivität und Thrombozytenzahl eine Abhängigkeit besteht, gehen für die Patienten mit Thrombozytopenie die Abbildung 8 und für die Patienten mit Thrombozytose die Abbildung 10 nach.
Die statistische Sicherheit der Regressionsgeraden in der Abbildung 8 liegt bei 95 %, die der Abbildung 10 ist statistisch nicht gesichert.
Beide Regressionsgeraden steigen in Richtung höherer Thrombozytenzahlen geringfügig an. Der Anstieg ist aber zu gering, um dadurch eine signifikante Abhängigkeit zwischen Thrombozytenadhäsivität und Thrombozytenzahl ableiten zu können.
Es fällt lediglich eine Verschiebung der Regressionsgeraden bei den Patienten mit Thrombozytose in Abbildung 10 in den Bereich höherer Werte auf.
Die Regressionsgeraden beider Abbildungen sprechen vielmehr für eine weitgehende Unabhängigkeit der Thrombozytenadhäsivität von der Thrombozytenzahl. Dies würde auch bei größerem Untersuchungsmaterial durch eine wahrscheinlich annähernd waagerecht verlaufende Gerade besser zum Ausdruck kommen. Außerdem muß berücksichtigt werden, daß die hier benutzten Untersuchungsergebnisse nicht von Gesunden stammen, sondern von Patienten, die zudem noch an hämorrhagischen Diathesen litten. Es wäre also denkbar, daß der leichte Anstieg der Regressionsgeraden durch funktionsgestörte Thrombozyten verursacht sein könnte.

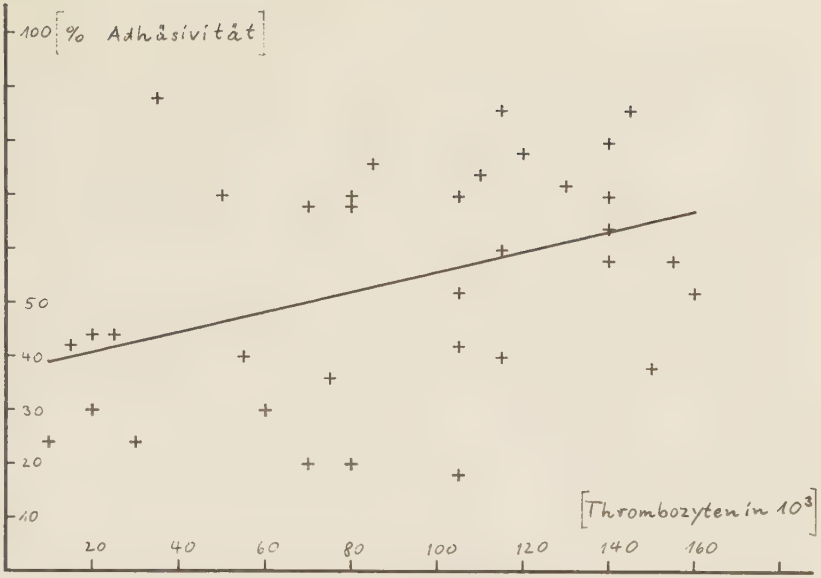

Abb. 8: Relation der Thrombozytenadhäsivität zur Thrombozytenzahl bei Pat. mit Thrombozytopenie (n = 36)

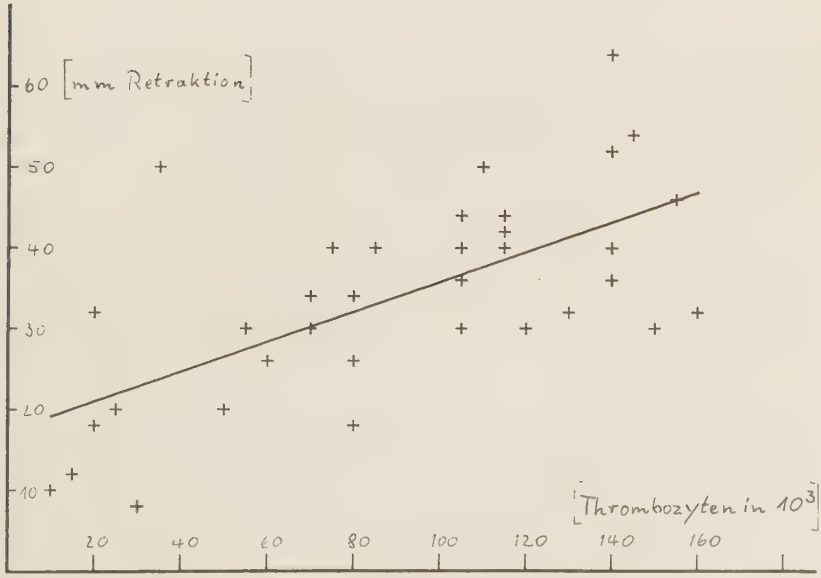

Abb. 9: Relation der Gerinnselretraktion zur Thrombozytenzahl bei Pat. mit Thrombozytopenie (n = 36)

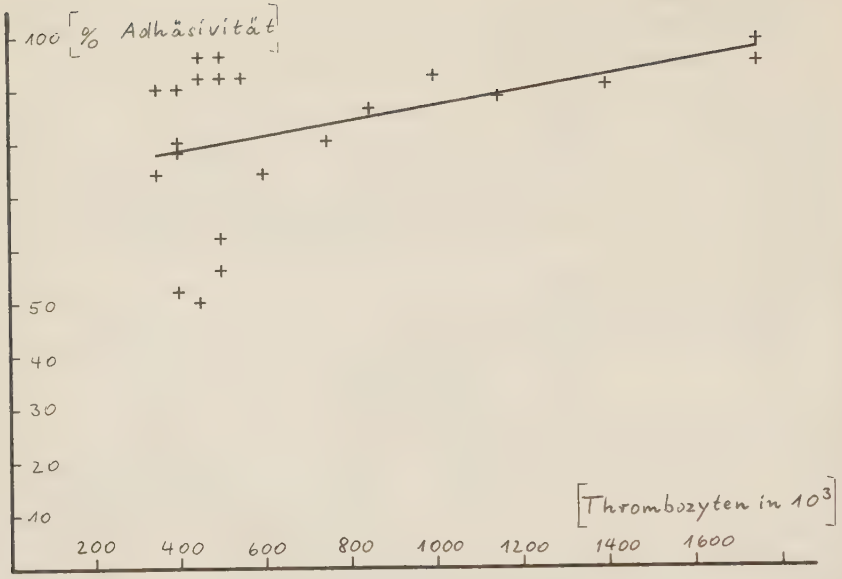

Abb. 10: Relation der Thrombozytenadhäsivität zur Thrombozytenzahl bei Patienten mit Thrombozytose (n = 22)

Die weitgehende Unabhängigkeit der Thrombozytenadhäsivität von der Thrombozytenzahl wird auch durch den hohen Anteil der Patienten mit Thrombozytopenie unterstrichen, bei denen die Befundkombination einer normalen Thrombozytenadhäsivität mit gleichzeitiger Verminderung der Gerinnselretraktion gefunden wurde.

Eine Gegenüberstellung von Gerinnselretraktion und Thrombozytenzahl bei Patienten mit Thrombozytopenie bzw. Thrombozytose erfolgt auf den Abbildungen 9 und 11. Die statistische Sicherheit der Regressionsgeraden der Abbildung 9 liegt bei 99 %, die der Abbildung 11 bei 95 %.

Beide Regressionsgeraden steigen fast gleich stark in Richtung höherer Thrombozytenzahlen an und demonstrieren eine deutliche Abhängigkeit der Gerinnselretraktion von der Thrombozytenzahl.

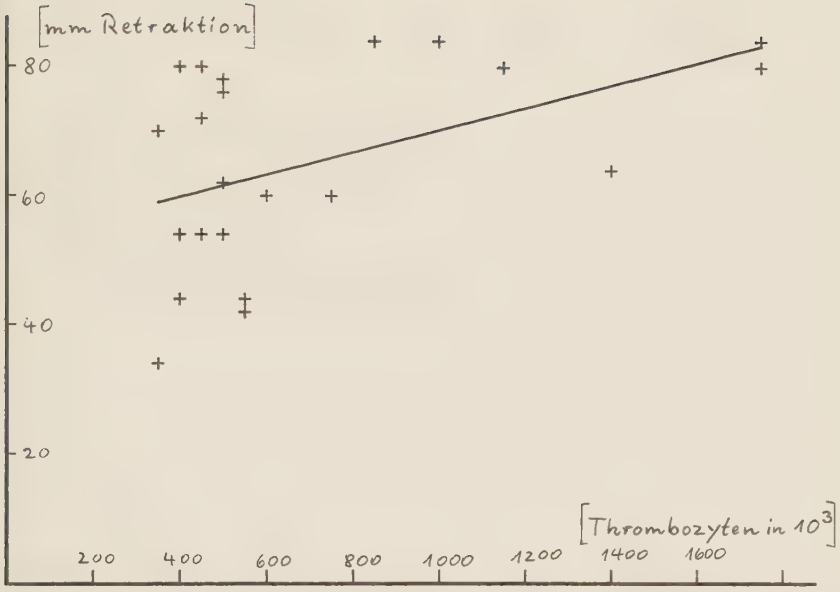

Abb. 11: Relation der Gerinnselretraktion zur Thrombozytenzahl bei Pat. mit Thrombozytose (n = 22)

Die vergleichenden Untersuchungen von Thrombozytenadhäsivität und Gerinnselretraktion bezüglich der Thrombozytenzahl lassen erkennen, daß beiden Thrombozytenfunktionen bei quantitativen Plättchenstörungen unterschiedliche Bedeutung beigemessen werden muß. Während die Thrombozytenadhäsivität auch bei verminderten Thrombozytenzahlen die Plättchenfunktion zu charakterisieren vermag (10, 12), wird dies für die Gerinnselretraktion als eine von der Plättchenzahl abhängige Thrombozytenfunktion bei Thrombozytenzahlen unter 100.000/cmm Blut kritisch (2, 16, 39).

Bei unseren 36 Patienten mit Thrombozytopenie fanden sich acht Patienten mit normaler und ein Patient mit erhöhter Gerinnsel-

retraktion. Nur einer von diesen hatte Thrombozytenzahlen unter 100.000/cmm Blut.

Trotz der allgemeinen Meinung, daß eine genügende Anzahl funktionstüchtiger Thrombozyten für eine normale Gerinnselretraktion notwendig sind, beobachteten auch FONIO (22) vereinzelt normale und NIEMEYER und REUTER (64) sogar leicht verstärkte Retraktionen bei Thrombozytopenien.

Während bisher eine mehr globale Betrachtung aller Patienten mit Thrombozytopenie und Thrombozytose erfolgte, sollen in den nun folgenden Kapiteln Patientengruppen bestimmter Leiden vorgestellt werden. Hierbei werden unter Beachtung der vorangegangenen Erwägungen und unter den Kriterien von Plättchenadhäsivität und Gerinnselretraktion insbesondere die Thrombozytenfunktionsstörungen in den Vordergrund gestellt.

4) Patienten mit Verdacht auf Thrombozytopathie

Die Definition der Thrombozytopathie stößt auf einige Schwierigkeiten, die mit der methodischen Erfassung von Thrombozyteneigenschaften zusammenhängen. Die hier angewandten und auch in der Literatur beschriebenen Funktionsteste zur Charakterisierung von qualitativen Thrombozytenstörungen erfassen nach LASCH (45) mehr summarisch eine biologische Funktion der Plättchen in ihrem umgebenden Milieu und es erscheint fraglich, ob einzelne Partialfunktionen der Thrombozyten überhaupt isoliert betrachtet werden dürfen.

Unter Berücksichtigung dieser berechtigten Kritik und in Ermangelung differenzierter Untersuchungstechniken nahmen wir unter folgender Voraussetzung das Vorliegen einer Thrombozytopathie an (71):

1) Wenn Patienten an einer klinisch manifesten oder anamnestisch bekannten Blutungsneigung litten.

2) Wenn eine andere Krankheit, die immer oder häufig eine Blutungsneigung zur Folge hat, nicht bestand.

3) Wenn die Thrombozytenzahlen im Normbereich (150.000 bis 350.000/cmm) lagen.

4) Wenn keine Störung im System der plasmatischen Gerinnungsfaktoren vorhanden war.

Diese Voraussetzungen fanden wir bei den Patienten der Tabellen 4 und 5 erfüllt.
Bei den Patienten der Tabelle 5 wurde außerdem ein Mangel des Plasmafaktors VIII und IX festgestellt, so daß hier der Verdacht einer Angiohämophilie bestand.
Die Untersuchungsergebnisse der Tabelle 4 ermöglichen die Unterteilung in eine Patientengruppe mit verminderter und in eine zweite mit normaler bis erhöhter Thrombozytenadhäsivität. Da bei der ersten Gruppe neben der verminderten Thrombozytenadhäsivität auch die Gerinnselretraktion vermindert ist oder zumindest im unteren Normbereich liegt, sind hierdurch die für die Thrombozytopathie zu erwartenden Qualitätsstörungen nachgewiesen.
Die zweite Gruppe der Patienten der Tabelle 4 ergab neben normalen bis erhöhten Adhäsivitätswerten verminderte und überhöhte Werte für die Gerinnselretraktion. Offensichtlich lag hier zumindest zum Zeitpunkt der Untersuchung keine mit den hier benutzten Methoden nachweisbare Qualitätsminderung der Thrombozyten vor. Möglicherweise handelt es sich bei diesen Patienten um eine nicht auszuschließende vaskuläre Störung als Ursache der hämorrhagischen Diathese.

Tabelle 4: Patienten mit Verdacht auf Thrombozytopathie
(A = verminderte, B = normale bis erhöhte Thrombozytenadhäsivität)

Pat.	Bl.-Z. bis 6 Min.	R.-L.	Pr.-V. 99-94 %	Retr. 45-55 mm	Fibrg. 270-500 mg%	Ery. Mill/cmm	Thromb. 150000-350000 /cmm	Adh. 60-85%	Gg. 3-4 Min.
A)									
50 w.	9'	neg.	99	48	300	3,75	238.000	57,6	norm.
75 w.	9'	++	96	46	370	4,24	277.000	52,7	norm.
77 w.	3'30"	stark	98	32	500	3,79	243000	54,5	norm.
105 w.	5'30"	+++	96	35	465	3,80	248.000	42	norm.
147 w.	7'30"	+++	98	45	355	4,20	236.000	38,6	etw. verl.
156 w.	15'	neg.	97	47	370	4,50	316.000	57,8	etw. verl.

Fortsetzung Tabelle 4:

Pat.	Bl.-Z. bis 6 Min.	R.-L.	Pr.-V. 99-94 %	Retr. 45-55 mm	Fibrg. 270-500 mg%	Ery. Mill/ cmm	Thromb. 150000 350000 /cmm	Adh. 60-85%	Gg. 3-4 Min.
B)									
76 w.	3'	schw.	93	59	370	3,85	325000	88	norm.
89 m.	8'30"	stark	93	50	370	4,90	286000	78,3	etw. verl.
97 w.	15'	++	96	70	195	4,70	368000	89,2	verl.
117 w.	11'30"	++	97	44	370	3,94	271000	86	norm.
157 w.	6'30"	+	97	42	300	-	209000	71,3	verl.

Tabelle 5: Patienten mit Angiohämophilie

Pat.	Bl.-Z. bis 6 Min.	R.-L.	Pr.-V. 99-94 %	Retr. 45-55 mm	Fibr. 270-500 mg%	Ery. Mill/ cmm	Thromb. 150000 350000 /cmm	Adh. 60-85%	Gg. 3-4 Min.	Fakt. Mange
8 w.	15'	++	97	60	300	3,95	221000	59,3	stark verl.	IX
68 w.	5'30"	sehr stark	95	60	370	3,62	254000	46,5	verl.	VII
61 w.	7'	neg.	96	60	300	4,70	202000	56,5	verl.	IX
66 w.	15'	+	96	60	300	4,15	219000	29,3	stark verl.	IX
Sohn:										
132	3'15"	neg.	97	67	255	4,70	205000	58	verl.	VII
Mutter:										
134	4'30"	neg.	97	70	285	4,55	173000	71,1	verl.	VII
Sohn:										
154	9'30"	neg.	99	70	315	4,35	375000	38,6	etw. verl.	(leic IX
Mutter:										
155	7'	++	98	58	370	4,60	360000	42	etw. verl.	(leic IX

5) Patienten mit Angiohämophilie

Das in Tabelle 5 zusammengefaßte Patientenkollektiv kennzeichnet sich neben Blutungsneigungen oft schon von Kindheit an wie z.B. verstärkter Nachblutung nach banalen Verletzungen, heftigen Nasen- und Mundschleimhautblutungen, häufigen blauen Flecken ohne bewußtgewordenem Trauma sowie verstärkten Regelblutungen durch folgende Kombination unserer Untersuchungsergebnisse: Stark verlängerte bis zeitweilig normale Blutungszeiten, häufig erhöhte Gerinnselretraktionen, normale Thrombozytenzahlen, verminderte Plättchenadhäsivität und verlängerte Gesamtgerinnung.

Solche Untersuchungsergebnisse weckten den Verdacht einer Angiohämophilie, der durch die Bestimmung der antihämophilen Plasmafaktoren VIII und IX bestätigt werden mußte. Da es sich bei der Angiohämophilie um eine regelmäßig dominant-autosomal vererbbare Krankheit handelt (30, 46), waren wir bemüht, auch die Angehörigen der angiohämophilie-verdächtigen Patienten zu untersuchen. Leider gelang uns dies nur in zwei Fällen.

Analog der klassischen Hämophilie wird auch die Angiohämophilie unterteilt. Bei Mangel von Faktor VIII spricht man von der Angiohämophilie A und bei Mangel von Faktor IX von der Angiohämophilie B.

Dementsprechend leiden die Patienten unter Nr. 68, 132 und 134 an der Angiohämophilie A. Beim Bruder des Patienten unter Nr. 132 konnten keinerlei pathologische Werte gefunden werden.

Eine Angiohämophilie B wurde bei den Patienten unter Nr. 8, 66, 61, 154 und 155 festgestellt. Der Bruder des Patienten unter Nr. 154 konnte keine Blutungsneigung angeben, seine Untersuchungsergebnisse fielen völlig normal aus.

Zum Vergleich sei an dieser Stelle auf zwei Patienten mit klassischer Hämophilie hingewiesen, deren Untersuchungsergebnisse Tabelle 6 zeigt.

Tabelle 6: Patienten mit klassischer Hämophilie

Pat.	Bl.-Z. bis 6 Min.	R.-L.	Pr.-V. 99-94 %	Retr. 45-55 mm	Fibrg. 270-500 mg%	Ery. Mill/ cmm	Thromb. 150000 350000 /cmm	Adh. 60-85%	Gg. 3-4 Min.	Fakt. Mangel
37 m.	2'00"	schw.	2	60	370	4,38	372000	88,2	verl.	VIII
91 m.	5'30"	schw.	70	65	300	5,65	244000	89,3	sehr st. verl.	VIII (star

Die klassische Hämophilie unterscheidet sich differentialdiagnostisch von der Angiohämophilie u.a. durch normale Blutungszeit und normale bis erhöhte Thrombozytenadhäsivität (73).

6) Patienten mit idiopathischer thrombopenischer Purpura

Zu den typischen Merkmalen der erstmals 1915 von FRANK beschriebenen idiopathischen thrombopenischen Purpura (ITP) zählen abgesehen von serologischen Befunden verlängerte Blutungszeit, herabgesetzte Kapillarresistenz, mangelhafte Retraktion des Blutgerinnsels und Verminderung der Thrombozyten bis oft unter 30.000/cmm Blut (24, 26, 79).

Unsere Untersuchungsergebnisse der Patienten in Tabelle 7 entsprechen diesen Merkmalen und deuten demzufolge auf ein Leiden im Sinne der ITP hin.

Tabelle 7: Patienten mit ITP

Pat.	Bl.-Z. bis 6 Min.	R.-L.	Pr.-V. 99-94 %	Retr. 45-55 mm	Fibrg. 270-500 mg%	Ery. Mill/ cmm	Thromb. 150000-350000 /cmm	Adh. 60-85%	Gg. 3-4 Min.
11 m.	15'	stark	72	12	370	3,95	14000	42,8	verl.
13 w.	15'	+++	88	8	370	3,82	28000	25,0	verl.
81 w.	15'	sehr stark	97	27	370	3,11	81000	21,0	etw. verl.
88 w.	15'	+++	95	21	300	4,10	27000	44,4	verl.
92 m.	15'	+	55	32	195	4,71	20000	30,0	stark verl.
121 w.	15'	+	94	36	315	2,72	105000	18,1	norm.

Fortsetzung Tabelle 7

Pat.	Bl.-Z. bis 6 Min.	R.-L.	Pr.-V. 99-94 %	Retr. 45-55 mm	Fibrg. 270-500 mg%	Ery. Mill/ cmm	Thromb. 150000 350000 /cmm	Adh. 60-85%	Gg. 3-4 Min.
136 w.	15'	stark	85	18	560	4,45	20000	45,0	stark verl.
146 w.	15'	sehr stark	69	10	560	3,81	12000	25,0	stark verl.
139 w.	15'	neg.	97	47	370	4,50	154000	57,8	etw. verl.

Das klinische Bild dieser Patienten stimmte ebenfalls weitgehend überein: Hämatomartige Flecke bei geringstem Stoß, schlecht stillbare Verletzungsblutungen, Nasen- und Mundschleimhautblutungen und Hypermenorrhoen.

Durch wiederholte Plättchenzählungen während eines Zeitraumes von über drei Monaten beobachteten wir eine fast gleichbleibende Thrombozytopenie. Die Plättchenadhäsivität wurde, wie Tabelle 7 zeigt, stets als erheblich vermindert gefunden. Mit Ausnahme des Patienten mit der Kennummer 139 in Tabelle 7 konnte auch bei mehreren Kontrolluntersuchungen eine deutliche Verminderung der Blutgerinnselretraktion nachgewiesen werden.

Da durch die Adhäsivitäts- und Retraktionsbestimmungen spezielle Thrombozytenfunktionen erfaßt werden, sprechen diese Ergebnisse für eine Thrombozytenfunktionsstörung. Die enorm lange Blutungszeit, der überwiegend stark positive Rumpel-Leedesche Versuch, der oft reduzierte Prothrombinverbrauch und die fast stets verlängerte Gesamtgerinnung bekräftigen die Feststellung eines Plättchendefektes.

Obwohl nach diesen Ergebnissen die gestörte Plättchenfunktion im Vordergrund zu stehen scheint, weisen verlängerte Blutungszeit und positive Kapillarresistenzprüfung auch auf die Möglichkeit einer Kapillarschädigung hin.

Bei dem Patienten mit der Kennummer 11 in Tabelle 7 konnten wir die Untersuchungen vor und nach Splenektomie durchführen.

Tabelle 8: Untersuchungsergebnisse eines Patienten mit ITP vor und nach Splenektomie

Datum	Bl.-Z. bis 6 Min.	R.-L.	Pr.-V. 99-94 %	Retr. 45-55 mm	Fibrg. 270-500 mg%	Ery. Mill/ cmm	Thromb. 150000-350000 /cmm	Adh. 60-85%	Gg. 3-4 Min.
29.11.	15'	stark	72	12	370	3,95	14000	42,8	verl.
24.02.	10'30"	+++	82	20	-	5,19	26000	42,4	verl.
01.03.	M i l z e x s t i r p a t i o n								
04.03.	-	-	98	45	-	4,92	392000	89,8	etw. verk.
28.03.	2'30"	neg.	96	51	355	4,80	309000	83,8	norm.

Nach der Splenektomie bestanden keine Blutungsneigungen mehr.

Weitere Erläuterungen zu diesem Thema siehe in der Diskussion.

7) Patienten mit Morbus Osler

Bei zwei Patientinnen, Mutter und Tochter, mit klinisch gesichertem Morbus Osler ergaben sich die in Tabelle 9 festgehaltenen Untersuchungsergebnisse. Zum Zeitpunkt der Untersuchung litt die Mutter an Blutungen aus Teleangiektasien der Zunge. Die Tochter war am Untersuchungstage beschwerdefrei.

Beide Patientinnen gaben an, an erheblichen Blutungsneigungen zu leiden, was auch für mehrere Frauen in der Familie mütterlicherseits zuträfe. Schon als Kind litten sie an häufigen Blutungen der Nasen- und Mundschleimhäute. Die Menstruationsblutungen waren bei beiden verstärkt. Bei der Mutter bestanden seit mehreren Jahren auf der gesamten sichtbaren Zunge blutbläschenartige Teleangiektasien, von denen einige ständig bluteten. Die Tochter litt besonders an heftigen Nasenblutungen und hatte an den Fingerspitzen Hämatome.

abelle 9: Patienten mit Morbus Osler

atient	Bl.-Z. bis 6 Min.	R.-L.	Pr.-V. 99-94 %	Retr. 45-55 mm	Fibrg. 270-500 mg%	Ery. Mill/ cmm	Thromb. 150000 350000 /cmm	Adh. 60-85%	Gg. 3-4 Min.
utter									
43	9'00"	schw.	98	80	240	4,77	428000	49,6	verl.
ochter									
50	5'00"	+++	98	46	300	4,67	252000	47,6	etw. verl.

s fällt auf, daß bei normalen bzw. erhöhten Thrombozytenzahlen die dhäsivität gestört, die Gerinnselretraktion dagegen ausreichend zw. über die obere Normalgrenze hinausschießend ist. Bei verängerter Gesamtgerinnung erreicht das Fibrinogen im Serum Werte ering unter und oberhalb des unteren Grenzwertes. Der Prothrombinerbrauch ist normal. Blutungszeit und Rumpel-Leedescher Versuch ühren zu unterschiedlichen Resultaten.

V) Diskussion

ls häufigste Ursache aller klinisch beobachtbaren Blutungsleiden ird die Thrombozytopenie angesehen, mit der 80 - 85 % aller ämorrhagischen Diathesen und rund 3 % aller Blutungen in der nneren Medizin in Zusammenhang stehen (28).

lle Thrombozytopenien führen je nach Ausmaß ihrer Plättchenverinderung bzw. ihrer Funktionsstörung zu einer hämorrhagischen iathese, für die nach PRIBILLA (67) u.a. das Nebeneinander von etechien und Hämatomen charakteristisch ist und sich dadurch on den meisten übrigen Blutungsübeln unterscheidet. Dabei entprechen die Petechien mehr einer Blutungsneigung vasculärer Gese, während die Hämatome für plasmatische Gerinnungsstörungen ypisch sind.

as gleichzeitige Auftreten von Zeichen der Kapillarstörung neben olchen eines plasmatischen Gerinnungsdefektes wird durch die

Auch MARX und DERLATH (1957) konnten bei einem Patienten dieses Leidens keine Störung der Plättchenadhäsivität finden (58). Die Untersuchungen BORCHGREVINKs (1961) mit seiner in vivo-Methode ergaben stets starke Verminderungen der Plättchenadhäsivität bei 5 Patienten dieses Blutungsübels (5).

Nachdem ÖDEGAARD, SKALHEGG und HELLEM während der Jahre 1963 und 1964 die Wirkungen von ADP auf die Thrombozyten erforscht hatten, untersuchten sie 1964 die Plättchenadhäsivität bei der von WILLEBRAND-JÜRGENS'schen Krankheit in Abhängigkeit von ADP (65). Dabei fanden sie eine signifikante Verminderung der in vitro-Plättchenadhäsivität, die am ausgeprägtesten bei ADP - Konzentrationen von 0,05 µg/ml Plasma war.

Normalpersonen und Patienten mit Koagulopathien wiesen eine höhere Plättchenadhäsivität auf als Patienten mit der von Willebrand-Jürgens'schen Krankheit. Demgegenüber war die Adhäsivität bei Thrombasthenie stets Null.

CRONBERG und NILSSON bestimmten 1965 bei 40 Patienten mit der von Willebrand-Jürgens'schen Krankheit die Thrombozytenadhäsivität. Sie benutzten die Methode von HELLEM (1960) unter Verwendung von zitriertem Gesamtblut und die Methode von HELLEM et al. (1963) unter Verwendung von plättchenreichem zitriertem Plasma, welchem bis zu einer Endkonzentration von 0,1, 0,05 und 0,025 µg ADP pro ml Plasma zugegeben wurde. Durch diese Methoden konnten CRONBERG und NILSSON keine - im Vergleich zu normalen Patienten - verminderte Plättchenadhäsivität bei der von Willebrand - Jürgens'schen Krankheit feststellen (18).

Trotz Anwendung gleicher Methoden gelangten somit CRONBERG und NILSSON zu völlig entgegengesetzten Ergebnissen wie ODEGAARD, SKALHEGG und HELLEM (65).

Im Sommer 1962 untersuchten LEHMANN, JÜRGENS und ERIKSSON 20 Bluter auf den Aaland-Inseln in Finnland. Zur Adhäsivitätsbestimmung benutzten sie die Methode von WRIGHT modifiziert nach J. JÜRGENS. Von 19 Patienten hatten 18 eine zum großen Teil extrem verminderte Plättchenadhäsivität (37, 47).

An 14 Patienten mit von Willebrand - Jürgens'scher Krankheit und an 219 Familienangehörigen dieser Patienten führten STRAUSS und BLOOM (1965) Untersuchungen der Plättchenadhäsivität durch. Sie

benutzten eine Modifikation der in vitro-Methode von SALZMANN. 51 von sämtlichen 233 Untersuchten hatten einen verringerten Faktor VIII - Spiegel. Obwohl die Blutungsdauer oft im Normalbereich lag und der Faktor VIII - Spiegel schwankte und sich zeitweise normalisierte, konnte bei allen Erkrankten über eine Zeitspanne von 2 Jahren eine konstante Verminderung der Thrombozytenadhäsivität beobachtet werden. Weitere 44 von 182 Personen mit normalem Faktor VIII - Spiegel zeigten als einzige Abweichung von der Norm eine reduzierte Plättchenadhäsivität. Da sie ohne Blutungsneigung waren, wurden sie als "Träger" bezeichnet (73).

Die Unabhängigkeit zwischen Faktor VIII-Mangel und Plättchenadhäsivität, wie sie STRAUSS und BLOOM beobachteten, konnte WINCKELMANN nicht bestätigen. Im Gegenteil, er berichtete von einer Wechselbeziehung zwischen Faktor VIII - Mangel und Adhäsivitätsverminderung (76).

Bei den in dieser Arbeit untersuchten Patienten mit Verdacht auf von Willebrand-Jürgens'sche Krankheit - hier als Angiohämophilie bezeichnet - konnte bei allen sechs Patienten und bei zwei Familienangehörigen durch die Bestimmung des Faktors VIII bzw. des Faktors IX die vorläufige Diagnose bestätigt werden (vgl. Tabelle 5). Die Plättchenadhäsivität wurde mit Ausnahme eines Familienangehörigen bei allen Patienten als vermindert gemessen. In zwei Fällen war die Verminderung der Thrombozytenadhäsivität jedoch nur geringgradig.

Der Grund für die deutlich verminderte Plättchenadhäsivität der einen und für die nur geringgradige Verminderung der Adhäsivität der anderen ist nicht ersichtlich. Es ist anzunehmen, daß der Grad der Plättchenadhäsivität zeitlichen Schwankungen unterliegt, wie es für die Blutungszeiten der Patienten 68, 132 und 134 der Tabelle 5 zutrifft, welche ein Jahr vor der Untersuchung länger als 6 Minuten dauerten.

Diese Vermutung wird durch die Untersuchungen von STRAUSS und BLOOM (73) entkräftet, die bei ihren Patienten eine über zwei Jahre konstante Verminderung der Plättchenadhäsivität nachweisen konnten.

Einen neuen pathogenetischen Gesichtspunkt der Angiohämophilie ergaben die Experimente von NILSSON et al. (1957), der durch eine Plasmafraktion ohne Erhöhung des Faktors VIII die Blutungs-

hier genannten Patienten aber nur einer, nämlich der, dessen Untersuchungsergebnisse unter Nr. 143 der Tabelle 3 stehen.

Wahrscheinlich sind die verminderten Adhäsivitätswerte der beiden anderen Patienten erster Hinweis einer Qualitätsstörung der Thrombozyten und einer bevorstehenden Blutungsneigung, so daß eine weitere Form der Thrombozytose unterschieden werden könnte, nämlich eine ohne Blutungsneigung aber mit Plättchendefekt.-

Werden die in Tabelle 3 mit den Kennummern 16, 65, 84, 97, 104 und 151 gezeichneten Untersuchungsresultate betrachtet, so kann neben der thrombozytär verursachten Hämorrhagie auch eine vasculär bedingte unterschieden werden, bei der sich die Plättchen dieser Patienten mit Thrombozytose qualitativ einwandfrei verhalten. Es ist nicht auszuschließen, daß zumindest für einige dieser Patienten die erhöhte Thrombozytenzahl mit einer verstärkten Thrombozytopoese als Reaktion auf den erhöhten Bedarf in der Peripherie zu erklären ist.

In diesem Zusammenhang sei auch auf die Ansicht von R. MARX hingewiesen, der für die hämorrhagische Diathese bei Thrombozytosen bzw. Thrombozythämien unterschiedliche Pathogenesen vermutet. Thrombozytär-vasculäre Defekte werden hierbei als Hauptursache der Blutungsdiathesen angenommen, während plasmatische Gerinnungsstörungen von untergeordneter Bedeutung sein sollen. Aus der Beobachtung, daß bei Thrombozythämien die Thrombozytenreduzierung zu einer Normalisierung der Blutungszeit führt, folgert MARX eine direkte oder indirekte Hemmwirkung allein der Plättchenüberfülle auf die Hämostase (60).

Eine besondere Erklärung verdient auch die Angiohämophilie. - Die Untersuchungen der hämorrhagischen Diathese der Bewohner der finnischen Aaland-Inseln durch E.A.v. WILLEBRAND 1926 und gemeinsam mit R. JÜRGENS 1933 zogen eine weltweite Forschung nach sich, die diese Thrombozytopathie auch außerhalb dieses Gebietes aufspürte und zu der Feststellung gelangte, daß dieses Leiden fünfmal häufiger vorkommt als die klassische Hämophilie (JÜRGENS, J.) (37).

Die klinischen Erscheinungen sind folgende: Hämorrhagien seit frühester Kindheit, Nasen- und Mundschleimhautblutungen, lebensbedrohliche Blutungen nach Operation und Zahnextraktion, Magen- und Darmblutungen, Hämaturie und Hypermenorrhagien, welche oft mit

der Menrache beginnen und erstmals auf das Leiden aufmerksam machen.

Neben den einheitlichen klinischen Symptomen der in der Literatur beschriebenen Fälle finden sich verschiedene Untersuchungsergebnisse, die einmal die Kapillaren in den Vordergrund der Pathogenese stellen, ein anderes Mal die Thrombozyten oder eine Kombination dieser mit plasmatischen Störungen. Angesichts dieser Verhältnisse wird die verwirrende Namensgebung wie "Pseudohämophilie", "vasculäre Hämophilie", "Angiohämophilie", "diffuse capilläre Teleangiektasie", "v.Willebrandsche Krankheit" und "v. Willebrand-Jürgens'sche Thrombopathie" verständlich.

GROSS und MAMMEN (1958) haben die unter diesen Bezeichnungen mitgeteilten Fälle durchgesehen und gelangten zu dem Resultat, daß diese hämorrhagischen Diathesen als einheitliches "v. Willebrand-Jürgens-Syndrom" aufzufassen sind, bei dem grundsätzlich Störungen sowohl der Gefäße wie der Thrombozyten wie auch bestimmter Plasmafaktoren vorkommen und im zeitlichen Wechsel stehen können. Bei einem Teil der Patienten werden auch nur ein oder zwei dieser Grundfaktoren pathologisch gefunden (30).

Die Veröffentlichungen der letzten Jahre über die "von Willebrand-Jürgens'sche Krankheit" kennzeichnen unter diesem Namen ein sehr spezifisches Krankheitsbild, dessen Parameter 1. eine verlängerte Blutungszeit, 2. eine Verminderung von Faktor VIII oder IX, 3. eine Störung der Plättchenadhäsivität und 4. ein autosomaler, dominanter Erbgang sind. Thrombozytenzahl und Gerinnselretraktion verhalten sich normal.

Während verlängerte Blutungszeit, Verminderung von Faktor VIII oder IX und autosomaler dominanter Erbgang bei allen Autoren unumstrittene Kennzeichen der "von Willebrand-Jürgens'schen" Krankheit sind, gehen die Meinungen bezüglich der gestörten Plättchenadhäsivität auseinander. HELLEM berichtet 1960, daß von 15 Patienten dieses Leidens 10 eine normale und 5 eine verminderte Plättchenadhäsivität besaßen (33).

ZUCKER (1963), die dieselbe Methode anwandte, zeigte, daß Zugabe von Plasma gesunder Personen die reduzierte Plättchenadhäsivität wiederherstellen kann. Durch seine eigene Methode zeigte SALZMANN (1963), daß ohne Zugabe von Antikoagulans die Plättchenadhäsivität im gesamten Blute Null war (65).

polyvalente Funktion des Thrombozyten erklärt, der einerseits für die Kapillarabdichtung mitverantwortlich ist und andererseits über seine endogenen Thrombozytenfaktoren den plasmatischen Gerinnungsablauf beeinflußt.

Die Frage, ab welcher Thrombozytenzahl eine hämorrhagische Diathese auftritt, ist in der Literatur viel diskutiert.

Während GANZONI die Ansicht vertritt, Hämorrhagien treten erst auf bei Plättchenzahlen unter 50.000 bis 30.000/cmm Blut, legt BORCHGREVINK diese Grenze bei Plättchenzahlen unter 100.000/cmm Blut fest (5, 26). Nach ROSKAM und R. JÜRGENS genügt eine einfache Plättchenverminderung als Ursache einer Spontanblutung nicht. Sie meinen, daß zum Auftreten von Hämorrhagien neben einer Thrombozytopenie stets noch eine weitere Komponente hinzukommen muß und zwar eine Abnahme der Plättchenhaftfähigkeit oder/und eine Störung vasculärer Natur (40, 69, 75).

In diesem Zusammenhang sei auf den Absturz der Thrombozytenzahl am ersten Tage der normalen Menstruation hingewiesen, bei der Zahlen von weniger als ein Drittel des Ausgangswertes vor Mensesbeginn erreicht werden und außer der physiologischen Blutung sonst keine Blutungsneigungen beobachtet werden (36, 69).

Die eigenen Untersuchungen an Patienten mit Thrombozytopenie bestätigen die Auffassung von ROSKAM und R. JÜRGENS.

Bei weit über der Hälfte aller Patienten mit Thrombozytopenie konnten wir nämlich eine Schädigung der durch die Adhäsivitäts- und Retraktionsbestimmungen charakterisierten Plättchenfunktionen nachweisen. Hierbei konnte gezeigt werden, daß Thrombozytenadhäsivität und Gerinnselretraktion voneinander unabhängig Plättcheneigenschaften darstellen, die sich häufig different verhalten.

Es konnte weiterhin dargelegt werden, daß die Plättchenadhäsivität im Gegensatz zur Gerinnselretraktion eine von der Thrombozytenzahl weitgehend unabhängige Thrombozytenfunktion ist. Eine Abgrenzung, bei welchem Grad der Thrombozytopenie bzw. bei welcher Kombination dieser mit anderen Komponenten Hämorrhagien auftreten, ließ sich nicht ableiten. Ganz im Gegenteil erweckt die Vielfalt und Unterschiedlichkeit der Ergebniskombinationen

den Eindruck, daß eine allgemein gültige Formel für das Auftreten von Hämorrhagien nicht möglich ist.

Bei der Beschreibung der Untersuchungsergebnisse unserer Patienten mit Thrombozytenvermehrung verzichten wir bewußt auf eine Unterteilung in Patienten mit reaktiver Thrombozytose und in Patienten mit essentieller Thrombozythämie (50, 51).

Das führende Symptom der Thrombozytose, sowohl der als reaktiv als auch der als essentiell beschriebenen, ist die Hämorrhagie. Daneben sind aber auch thrombotische Krankheitsgeschehen charakteristisch.

Als Ursache der Blutungsneigung bei Thrombozytose werden neben morphologischen Thrombozytenveränderungen besonders qualitative Plättchendefekte angesehen.

Diese Feststellung fußt hauptsächlich auf den Untersuchungen von CRONBERG, NILSSON und GYDELL (19) sowie auf denen von van de LOO (50), die mit HELLEMS Methode eine deutliche Verminderung der Thrombozytenadhäsivität bei hämorrhagischer Thrombozytose fanden. -

Die bei unseren Untersuchungen an Patienten mit Thrombozytose gefundenen vorwiegend überhöhten Adhäsivitätswerte nehmen insofern eine Sonderstellung ein, da die in der Literatur mitgeteilten Werte der Thrombozytenadhäsivität bei hämorrhagischer Thrombozytose als vermindert angegeben werden. Lediglich MARX beschreibt Untersuchungsbefunde von Patienten mit Thrombozythämie mit normaler Thrombozytenadhäsivität (60).

Eine Erklärung im Sinne von WRIGHT, die am 8. - 10. Tage post operationem erhöhte Adhäsivitätswerte bei postoperativer Thrombozytose fand (82), trifft hier nicht zu, da sich diese Patienten keiner Operation unterzogen hatten. BREDDIN unterscheidet zwei Formen der Thrombozytose und zwar eine ohne Blutungsneigung und ohne Plättchendefekt, die andere mit Blutungsneigung und Plättchendefekt (11).

Die eigenen Untersuchungen stimmen mit BREDDINs Ansicht überein und weisen auf eine weitere Formvariante hin.

Die in Tabelle 3 unter den Kennummern 36, 138 und 143 befindlichen Untersuchungsbefunde fallen durch Verminderung der Plättchenadhäsivität auf. An einer hämorrhagischen Diathese litt von den

zeit seiner Patienten verkürzen konnte. Durch diese und seine eigenen Untersuchungen veranlaßt, sieht BORCHGREVINK neben der unzulänglichen Plättchenadhäsivität auch noch einen Mangel an einem humoralen Anti-Blutungs-Faktor - wie z.B. den von BLOMBÄCK und NILSSON beschriebenen - oder anderen unbekannten Plasmafaktoren als für dieses Blutungsleiden bewiesen an (5).

LANDBECK vertritt die Ansicht, der mit der Adhäsivitätsbestimmung erfaßbare Plättchenfunktionsdefekt sei bei der Angiohämophilie ein "nur sekundäres Phänomen", dessen Ursache im Mangel eines plasmatischen Faktors zu suchen ist (44). Dieser Auffassung kann sich J. JÜRGENS wegen unzureichender Beweise nicht anschließen. Die Frage, ob die Plättchen sui generis oder mangels eines "plasmatischen, thrombozytotropen Faktors" gestört sind, hält JÜRGENS für untergeordnet. Er stellt die Tatsache des mit der Adhäsivitätsverminderung erkennbaren Plättchenfunktionsdefektes als ein für die Angiohämophilie wesentliches Faktum in den Vordergrund (38) und erklärt die verlängerte Blutungszeit dieses Leidens durch die verminderte Thrombozytenadhäsivität (47).

Im Gegensatz zur Angiohämophilie werden bei der klassischen Hämophilie A und B normale und sogar überhöhte Adhäsivitätswerte (MARX und DERLATH, HELLEM, BORCHGREVINK, STRAUSS und BLOOM) festgestellt. Das gilt auch für Adhäsivitätsbestimmungen unter Zugabe steigender ADP - Konzentrationen (65).

Ungestörte Thrombozytenadhäsivität und normale Blutungszeit grenzen die klassische Hämophilie differentialdiagnostisch von der Angiohämophilie ab (73).

Zu ebensolchen Resultaten gelangten auch die Untersuchungen dieser Arbeit an Patienten mit Hämophilie (vgl. Tabelle 6).

Unsere Untersuchungen an Patienten mit Verdacht auf idiopathische thrombopenische Purpura (ITP) ergaben, wie Tabelle 7 zeigt, für alle Patienten eine deutliche Verminderung der Thrombozytenadhäsivität.

Zu ebensolchen Ergebnissen führten auch die Untersuchungen von MOOLTEN und VROMAN mit ihrer Methode sowie von WEINER et aliter mit WRIGHTs Methode (62).
Im Gegensatz hierzu stellte HELLEM bei neun Patienten mit ITP

siebenmal eine normale Plättchenadhäsivität und nur bei zweien seiner Patienten verminderte Adhäsivitätswerte fest (33).

Auch BORCHGREVINK konnte mit seiner in vivo-Methode bei drei Patienten mit ITP keine Störung der Plättchenadhäsivität nachweisen (5).

Die Thrombozytenadhäsivität der in Tabelle 7 untersuchten Patienten mit ITP entspricht den Untersuchungsergebnissen von MOOLTEN und VROMAN sowie denen von WEINER et aliter, sie steht aber im Gegensatz zu den Ergebnissen von BORCHGREVINK und teilweise auch im Gegensatz zu den Untersuchungen von HELLEM.

Die Diskrepanz der Ergebnisse wird von HELLEM erklärt 1. durch die Möglichkeit, daß die ITP Krankheiten unterschiedlicher Ätiologie in sich einschließt, 2. durch die Anwendung verschiedener Techniken zur Bestimmung der Thrombozytenadhäsivität und 3. durch die Variationen in der Plättchenadhäsivität, die während des Verlaufes der Krankheit auftreten (33). Zweifellos behalten besonders die beiden letzten Gründe auch bei allen übrigen Adhäsivitätsbestimmungen volle Gültigkeit.

Ein weiterer Grund, die unterschiedlichen Adhäsivitätsergebnisse zu erklären, liegt in der möglichen Abhängigkeit der Plättchenadhäsivität von plasmatischen Faktoren wie z.B. dem Antiblutungsfaktor von BLOMBÄCK und NILSSON, der spontanen Schwankungen unterliegt (18, 19).

Daß bei dieser Frage auch die Milzfunktion eine direkte oder indirekte Rolle spielt, ist schon lange bekannt und geht aus den Untersuchungen vor und nach Splenektomie in Tabelle 8 hervor.

Seit der ersten erfolgreichen Splenektomie bei thrombopenischer Purpura im Jahre 1916 durch Kaznelson ist die Diskussion über die Beziehungen zwischen Milz und Thrombozyt nicht abgebrochen.

ROSKAM nimmt an, daß die Hemmung der Thrombozytopoese zu den normalen Milzfunktionen gehört und daß diese einfach gesteigert sein kann. Von MOOLTEN et al. (1949) wurde beobachtet, daß die Milz reich an einem speziellen lipoidartigen Faktor, dem Thrombozytopen, ist, der die Thrombozytopoese hemmt und damit antagonistisch zum Thrombozytosin wirkt, gleichfalls ein lipoidartiger Faktor, der aber die Regeneration der Plättchen und ihre Funktionen, besonders die Adhäsionsfähigkeit, fördert (29).

Als Ursache einer idiopathischen Thrombozytopenie könnten dementsprechend eine Vermehrung des die Thrombozytopoese hemmenden Thrombozytopen bzw. eine Verminderung des die Thrombozytopoese stimulierenden Thrombozytosin angenommen werden. (79)

Schon seit Jahrzehnten ist durch Tierversuche bekannt, daß es Immunseren gegen Blutplättchen gibt, die, einem Tier infundiert, schwere Thrombopenien und Knochenmarkschädigungen zur Folge haben. Im Jahre 1951 ließ sich HARRINGTON im Selbstversuch 500 ml Plasma eines Patienten mit ITP infundieren. Nach etwa 24 Stunden waren kaum noch Thrombozyten in seinem Blut nachweisbar und es trat eine bedrohliche Purpura mit Darmblutungen auf. Damit war erstmals eine Antithrombozytensubstanz der ITP des Menschen nachgewiesen und ein wesentlicher pathogenetischer Gesichtspunkt dieses Leidens erhellt (26).

In etwa 60 % der Fälle mit ITP konnte K. FISCHER durch den direkten Antiglobulin-Consumptionsfest Autoantikörper gegen Thrombozyten nachweisen (21), die zu immunologischen Schädigungen der Thrombozyten und dadurch vermehrter Sequestration durch die Milz führen sollen (79).

Trotz dieser wesentlichen Erkenntnis bleibt die Ätiologie der ITP mit der Frage nach der Ursache der Bildung von Autoantikörpern unbekannt.

Als letzte und kleinste Patientengruppe untersuchten wir zwei Patientinnen, Mutter und Tochter, mit hämorrhagischen Teleangiektasien, deren Untersuchungsergebnisse in Tabelle 9 zusammengestellt sind.

Auch MUCKLE berichtet von 22 Patienten mit erblicher hämorrhagischer Teleangiektasie, von denen 19 an heftigen Blutungen litten. Bei 18 dieser Bluter konnte unter Anwendung der in vivo-Methode eine ungewöhnlich niedrige Plättchenadhäsivität festgestellt werden (63).

Wahrscheinlich leiden die beiden von uns unter "Morbus Osler" vorgestellten Patientinnen an der gleichen Krankheit wie die Patienten von MUCKLE. Auch bei ihnen wurde eine verminderte Plättchenadhäsivität gefunden, für die keine Beziehungen zu den Teleangiektasien gesehen werden.

Die Frage, warum die Thrombozytenadhäsivität bei einem Teil unserer Patienten unabhängig von der Plättchenzahl als vermindert gemessen worden ist, kann nicht eindeutig beantwortet werden. Eine besondere Beziehung der Thrombozytenadhäsivität zu anderen der hier geprüften Gerinnungskomponenten konnte gleichfalls nicht gefunden werden.

Daß ADP bei der Plättchenadhäsivität eine wichtige Rolle spielt, ist unbestreitbar. Es verwundert jedoch, daß steigende ADP - Konzentrationen bei der von Willebrand - Jürgens'schen Krankheit zu einer Erhöhung der Plättchenadhäsivität führen, während bei Thrombasthenie die Adhäsivitätsverminderung unbeeinflußt bleibt (ÖDEGAARD, SKALHEGG, HELLEM) (65). Die unterschiedliche Reaktion der Plättchen auf ADP läßt den Schluß zu, daß bestimmte ADP - abhängige Stoffwechselmechanismen der Thrombozyten Voraussetzung für ihre Adhäsivitätsfähigkeit sind. Es stellt sich die Frage, ob neben der ungenügenden ADP - Bildung bzw. ADP - Verwertung auch noch andere Stoffwechselstörungen in einer Verminderung der Plättchenadhäsivität zum Ausdruck kommen?

Obgleich die Retraktion des Blutgerinnsels ebenfalls eine energieverbrauchende Thrombozytenfunktion darstellt, darf aus den Untersuchungsergebnissen der Tabellen 4 A und 5, die Befundskombinationen von verminderter Thrombozytenadhäsivität bei normaler oder erhöhter Gerinnselretraktion enthalten, auf einen für beide Thrombozytenfunktionen unterschiedlichen Energie-Stoffwechselmechanismus geschlossen werden.

Die erwähnten Befundkombinationen lassen ferner folgern, daß der für die Thrombozytenadhäsivität verantwortliche Stoffwechselmechanismus gegenüber Störungen empfindlicher sein muß als vergleichsweise der der Gerinnselretraktion, da hier die defekte Plättchenadhäsivität erster und alleiniger Hinweis einer Thrombozytenfunktionsstörung darstellt.

Demzufolge weisen die Untersuchungsergebnisse der Patienten in Tabelle 7, für die ein Leiden im Sinne der ITP angenommen worden ist, auf Stoffwechseldefekte hin, welche sich sowohl in einer Adhäsivitäts- als auch in einer Retraktionsstörung äußern.

Unsere Annahme einer selektiven Energie-Stoffwechselstörung unserer Patienten mit Verdacht auf Angiohämophilie in Tabelle 5,

bei denen bei normaler Retraktion des Blutgerinnsels die Thrombozytenadhäsivität vermindert ist, findet Unterstützung durch die Untersuchungen von ÖDEGAARD, SKALHEGG und HELLEM (65), die bei ihren Patienten gleichen Leidens durch ADP - d.h. Energiesubstitution - eine Normalisierung der Plättchenadhäsivität erreichten.

GUGLER und LÜSCHER (31) berichten über zwei Patienten mit Afibrinogenämie, deren Thrombozyten an Bindegewebsfasern und unter ADP eine normale Klebrigkeit hatten, denen aber die Fähigkeit fehlte, an Glasoberflächen zu adhäsivieren. Durch Zugabe geringer Mengen gereinigten Fibrinogens konnte die Plättchenadhäsivität an Glas normalisiert werden. Normale Thrombozyten, die im Plasma der Afibrinogenämiepatienten suspendiert wurden, verloren ihre Adhäsivitätsfähigkeit an Glasoberflächen.

Diese Beobachtung trägt ihren Teil dazu bei, um zu verdeutlichen, wie problematisch die Messung der Plättchenadhäsivität und ihre Aussagekraft ist. Wahrscheinlich hängt die bei Thrombozyten festgestellte Adhäsivität nicht nur von der Art der Bestimmungsmethode ab, sondern auch von einer Vielzahl thrombozytärer und plasmatischer Faktoren, deren Differenzierung weiterer Untersuchungen bedarf.

Trotz dieser Unsicherheitsfaktoren halten wir die Messung der Thrombozytenadhäsivität zur Erkennung von Plättchenfunktionsstörungen und dadurch für die Beurteilung von hämorrhagischen Diathesen von nicht zu unterschätzendem Wert. Wir schließen uns daher der Meinung von J. JÜRGENS an, für den unter Berücksichtigung des diagnostischen Wertes der Thrombozytenadhäsivität die Frage von untergeordneter Bedeutung erscheint, ob die mit der Adhäsivitätsbestimmung nachweisbaren Plättchenfunktionsstörungen primär zelluläre Funktionsdefekte darstellen oder ob es sich um sekundäre Störungen der Plättchenfunktion mangels eines plasmatischen thrombozytotropen Faktors handelt.

V) Zusammenfassung

Es wird die Funktion des Thrombozyten bei der Hämostase unter Hervorhebung der Thrombozytenadhäsivität beschrieben.

Zur Bestimmung der Thrombozytenadhäsivität wurde die in vitro - Methode nach MASCHOUF, ROBINSON und Le BEAU - eine Modifikation der Methode von HELLEM - benutzt. Diese wird bei Erörterung anderer Methoden der Thrombozytenadhäsivitätsmessung mit jenen kritisch verglichen.

An 156 Patienten, von denen fast alle an hämorrhagischen Diathesen verschiedener Ätiologie litten, wurden neben der Bestimmung der Thrombozytenadhäsivität Untersuchungen der Thrombozytenzahl, der Blutungszeit, der Kapillarresistenz, der Gerinnselretraktion, des Prothrombinverbrauchs, des Fibrinogens im Serum und der Gesamtgerinnungszeit durchgeführt. Unter besonderer Berücksichtigung der Thrombozytenfunktionsprüfungen, Plättchenadhäsivität und Gerinnselretraktion, werden die hämostaseologischen Untersuchungen von Patientengruppen mit Thrombozytopenie, mit Thrombozytose, mit Verdacht auf Thrombozytenfunktionsstörungen, mit Angiohämophilie und klassischer Hämophilie, mit idiopathischer thrombopenischer Purpura (ITP) und Patienten mit Morbus Osler mitgeteilt.

Diese Untersuchungen gelangten zu folgenden Ergebnissen:

Für die Patienten mit Thrombozytopenie konnten im Gegensatz zu den Patienten mit Thrombozytose häufig Störungen der durch die Plättchenadhäsivität und durch die Gerinnselretraktion charakterisierten Thrombozytenfunktionen nachgewiesen werden.

Während für die Patienten mit Angiohämophilie eine Verminderung der Plättchenadhäsivität gefunden wurde, war diese der Patienten mit klassischer Hämophilie normal, was als differentialdiagnostisches Kriterium herausgestellt wurde.

Bei den Patienten mit ITP fanden sich u.a. sowohl Störungen der Thrombozytenadhäsivität als auch der Gerinnselretraktion.

Die Thrombozytenadhäsivität der Patienten mit Morbus Osler wurde als vermindert gemessen. Weiterhin ergab sich, daß Thrombozyten-

adhäsivität und Gerinnselretraktion voneinander unabhängige Plättcheneigenschaften darstellen, die jedoch häufig gemeinsam qualitativ verändert sein können. Im Gegensatz zur Gerinnselretraktion zeigte sich die Thrombozytenadhäsivität als von der Thrombozytenzahl weitgehend unabhängig. Die Thrombozytenadhäsivität wurde außerdem als eine gegenüber der Gerinnselretraktion empfindlichere Thrombozytenfunktion gefunden, deren Verminderung erster und alleiniger Hinweis einer Thrombozytenfunktionsstörung sein kann.

VI. Literaturverzeichnis

1) ALBRECHT, M.: Studien zur Thrombozytenbildung, durchgeführt am Megakaryozyten in vitro (normales Knochenmark und Morbus Werlhof).
VI. Intern. Hämatologenkongreß, Boston 1956, persönliche Mitteilung

2) BENTHAUS, J.: Über die Retraktion des Blutgerinnsels.
Thrombos.Diathes.haemorrh. (Stuttg.) 3 : 311 (1959)

3) BETTEX - GALLAND, M. u. LÜSCHER, E.F.: Zur Biochemie der Thrombozyten.
12. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie, Berlin 1966

4) BIZZOZERO, J.: Virchows Arch., 287 (1882) zitiert aus:
Fonio, A.: Zytologie und Physiologie der Thrombozyten.
Handb.d.ges. Hämatolog. 1, 313 (1957)

5) BORCHGREVINK, Chr.F.: Platelet adhesion in vivo in patients with bleeding disorders.
Acta med.scand. 170, 231 (1961)

6) BRAUNSTEINER, H.: Über Morphologie, Physiologie und Pathologie der Thrombozyten.
Klin.Wschr. 29 : 335 (1951)

7) BRAUNSTEINER, H. und LARRIEU, M.J.: Thrombasthenie und Thrombopathie.
Handb. d.ges. Hämatolog. 5,1 : 210 (1964)

8) BREDDIN, K.: Hämorrgahische Diathesen bei Lebererkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Plättchenfunktion.
Acta haemat. (Basel) 27 : 1 (1962)

9) BREDDIN, K.: Zur Klinik der Thrombozytopathien - Diskussion.
In: Marx, R.: Der Thrombozyt, S. 190 - 195
J.F. Lehmanns-Verlag, München 1969

10) BREDDIN, K.: Zur Messung der Thrombozytenadhäsivität.
Thrombos.Diathes.haemorrh. (Stuttg.) 12 : 269 (1964)

11) BREDDIN, K.: Diskussionsbeitrag zu: Thrombozythämien und Thrombozytosen.
In: Zukschwerdt, L. und Thies, H.A.: Thrombozytäre Gerinnungsstörungen.
IX. Hamburger Symposion über Blutgerinnung.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttg. 1967, S. 231

12) BREDDIN, K.: Die Thrombozytenfunktion bei hämorrhagischen Diathesen, Thrombosen und Gefäßkrankheiten.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York 1968

13) BREDDIN, K. und BAUKE, J.: Thrombozytenagglutination und Gefäßkrankheiten.
Blut 11 : 144 (1965)

14) BREDDIN, K. und BRÜCK, K.H.: Zur Klinik der Thrombozytenfunktionsstörungen unter besonderer Berücksichtigung der Ausbreitungsfähigkeit der Thrombozyten an silikonisierten Glasgefäßen.
Thrombos.Diathes.haemorrh. (Stuttg.), 9 : 525 (1963)

15) O'BRIEN, J.R.: The adhesiveness of native platelets and its prevention.
J. clin. Path. 14 : 140 (1961)

16) BUCHER, N.: Messung und Bewertung der Retraktion des Blutgerinnsels.
Praxis, Schweiz.Rundschau f.Mediz., 45 : 405 (1956)

17) CAVALLI - SFORZA, L.: Grundbegriffe der Biometrie.
Fischer-Verlag, Stuttgart, 1964, S. 1 - 95

18) CRONBERG, S. und NILSSON, J.M.: Über die Plättchenadhäsivität bei der von Willebrandschen Krankheit.
X. Congrès de la Société Européenne d'Hématologie, Strasbourg 1965

19) CRONBERG, S., NILSSON, J.M. and GYDELL, K.:
Scand.J.Haemat. 2 : 208 (1965)

20) DEVANT, J., CORTAT, P.: Le test d'adhésivité in vivo de Borchgrevink Mise au point. Résultats chez quelques malades.
Hémostase 3 : 277 (1963)

21) FISCHER, K.: Über die Reaktion von Antikörpern mit Thrombozyten.
In: Zukschwerdt, L. und Thies, H.A.: Thrombozytäre Gerinnungsstörungen.
IX. Hamburger Symposion über Blutgerinnung.
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttg. 1967, S. 57 - 65

22) FONIO, A.: Neuere Untersuchungen über Blutgerinnung.
Schweiz.med.Wschr. 53 : 36 u.60 (1923)

23) FONIO, A.: Zytologie und Physiologie der Thrombozyten.
Handb.d.ges. Hämatolog. 1 : 313 (1957)

24) FRANK, E.: Einst und jetzt: Die essentielle Thrombopenie nach 40 Jahren.
Münch.med.Wschr. 100 : 940 (1958)

25) GAARDER, A.M., JONSON, J., LALAND, S., HELLEM, A.J. and OWREN, P.A.: Adenosine diphosphate in red cells as a factor in the adhesiveness of human blood platelets.
Nature 192 : 531 (1961)

26) GANZONI, A.: Thrombopenie, klinische und pathogenetische Gesichtspunkte.
Praxis, Schweiz. Rundschau f.Mediz. 53 : 591 (1964)

27) GROSS, R.: Pathophysiologie und Klinik der Thrombozytopathien.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 66 : 814 (1960)

28) GROSS, R.: Therapie thrombozytärer Erkrankungen.
In: Marx, R.: Der Thrombozyt, S. 176,
J.F. Lehmanns-Verlag, München 1969

29) GROSS, R., GEROCK, W., VOGEL, G.W., WALTER, H. und THEOPOLD, W.: Über die Natur der Thrombasthenie.
Klin.Wschr. 38 : 193 (1960)

30) GROSS, R. und MAMMEN, E.: Über Pseudohaemophilie, Angiohaemophilie, v.Willebrand-Jürgens'sche Krankheit und verwandte haemorrhagische Diathesen.
Klin. Wschr. 36 : 112 (1958)

31) GUGLER, E. and LÜSCHER, E.F.: Platelet Function in Congenital Afibrinogenemia.
Thrombis. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 14 : 361 (1965)

32) HAUCK, G. und SCHRÖER, H.: Fluoreszenzmikroskopische Lebendbeobachtung zur Frage einer Abhängigkeit der Gefäßwandschrankenfunktion vom hämostatischen Gleichgewicht.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 13 : 439 (1964)

33) HELLEM, A.J.: The adhesiveness of human blood platelets in vitro.
Scand. J. clin. Lab. 12 (Suppl.51) : 117 (1960)

34) HELLEM. A.J., ÖDEGAARD, A.E. and SKALHEGG, B.A.:
Investigations on adenosine diphosphate (ADP) induced platelet adhesiveness in vitro.
Part I: Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 10 : 61 (1963)
Part II and III: Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)
11 : 305 (1964)

35) HITZIG, W.H.: Von Willebrandsche Krankheit.
Schweiz.med. Wschr. 96 : 191 (1966)

36) HOLZKNECHT, F.: Zahlenschwankungen der Thrombozyten.
Handb. d. ges. Hämatolog. 2, 1 : 52 (1959)

37) JÜRGENS, J.: Zur Klinik der von Willebrand-Jürgens-Syndrome.
In: Marx, R.: Der Thrombozyt, S. 164 - 174
J.F. Lehmanns-Verlag, München 1969

38) JÜRGENS, J.: Diskussionsbeitrag zu: Thrombozytopathien.
In: Zukschwerdt, L. und Thies, H.A.: Thrombozytäre Gerinnungsstörungen.
IX. Hamburger Symposion über Blutgerinnung
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttg. 1967, S. 198 - 201

39) JÜRGENS, J. und BOLLERER, F.K.: Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse.
Georg Thieme-Verlag, Stuttg. 1959, S. 1 - 28

40) JÜRGENS, R.: Funktion der Thrombozyten.
Handb. d.ges. Hämatolog. 1,1 : 268 (1957)

41) JÜRGENS, R.: Funktion der Thrombozyten bei Blutung und Thrombose.
Wien. klin. Wschr., S. 850 (1954)

42) JÜRGENS, R.: Untersuchungen zur Thrombopatnie (von Willebrand-Jürgens).
Klin. Wschr. 39 : 32 (1961)

43) KÖPPEL, G.: Elektronenoptische Untersuchungen zur Funktionsmorphologie der Thrombozyten und zum Gerinnungsablauf im normalen menschlichen Nativblut.
Z. Zellforschung 47 : 401 (1958)

44) LANDBECK, G.: Thrombopathie v.Willebrand-Jürgens.
In: Zukschwerdt, L. und THIES, H.A.: Thrombozytäre Gerinnungsstörungen.
IX. Hamburger Symposion über Blutgerinnung
F.K. Schattauer - Verlag, Stuttg. 1967, S. 157 - 165

45) LASCH, H.G.: Diskussionsbeitrag zu: Thrombozytopathien.
In: Zukschwerdt, L. und THIES, H.A.: Thrombozytäre Gerinnungsstörungen.
IX. Hamburger Symposion über Blutgerinnung
F.K. Schattauer - Verlag, Stuttg. 1967, S. 195

46) LEHMANN, W.: Diskussionsbeitrag zu: Thrombozytopathien.
In: Zukschwerdt, L. und THIES, H.A.: Thrombozytäre Gerinnungsstörungen.
IX. Hamburger Symposion über Blutgerinnung
F.K. Schattauer - Verlag, Stuttg. 1967, S. 196 - 198

47) LEHMANN, W., JÜRGENS, J. and ALDUR W. ERIKSON: The Platelet Function of the Thrombopathy on the Aland Islands.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 12 : 148 (1964)

48) LÖHR, G.: Differentialdiagnose und Pathogenese der hereditären Thrombozytopathien.
Med. Welt, S. 771 (1961)

49) LÖHR, G., WALLER, H.D. und GROSS, R.: Beziehung zwischen Plättchenstoffwechsel und Retraktion der Blutgerinnsel.
Dtsch. med. Wschr. 86 : 897 und 949 (1961)

50) van de LOO, J.: Diskussionsbeitrag zu: Thrombozythämien und Thrombozytosen.
In: Zukschwerdt, L. und Thies, H.A.: Thrombozytäre Gerinnungsstörungen.
IX. Hamburger Symposion über Blutgerinnung
F.K. Schattauer - Verlag, Stuttg. 1967, S. 231

51) van de LOO, J.: Essentielle und symptomatische hämorrhagische Thrombozythämien.
In: Zukschwerdt, L. und Thies, H.A.: Thrombozytäre Gerinnungsstörungen.
IX. Hamburger Symposion über Blutgerinnung
F.K. Schattauer-Verlag, Stuttg. 1967, S. 213 - 220

52) LÜSCHER, E.F.: Biochemische Eigenschaften und physiologische Bedeutung der Blutplättchen.
Schweiz.med. Wschr. 89 : 1021 (1959)

53) LÜSCHER, E.F.: Morphologie und Physiologie der Thrombozyten.
In: Zukschwerdt, L. und Thies, H.A.: Thrombozytäre Gerinnungsstörungen.
IX. Hamburger Symposion über Blutgerinnung
F.K. Schattauer - Verlag, Stuttg. 1967, S. 11 - 25

54) MARCUS, A.J. and ZUCKER, M.B.: The Physiology of Blood Platelets.
Gruner and Stratton inc., New York and London 1965, Kap. V.

55) MAUPIN, B.: Les plaquettes sanguines de l'homme.
Masson et Cie. Editeurs, Paris (1955),
zitiert aus: Marx, R. und Derlath, S.: Blut III : 247 (1957)

56) MARX, R.: Über den Einfluß von Serum und Plasmafaktoren des normalen Blutes auf die Ausbreitung der Thrombozyten.
Klin. Wschr. 42 : 650 (1964)

57) MARX, R., IBROM, H. und STANISLAWSKI, F.: Die Färbung folien- und glasadhärenter, ausgebreiteter Thrombozyten. - Ein Verfahren zur verbesserten lichtmikroskopischen Thrombozytenanalyse.
Blut VI : 335 (1960)

58) MARX, R. und DERLATH, S.: Über eine Methode zur vergleichend quantitativen Bestimmung der Thrombozytenadhäsivität an blutfremden Oberflächen unter gleichzeitiger Erfassung der relativen Blutviskosität.
Blut III : 247 (1957)

59) MARX, R. und JEAN, G.: Zur Pathogenese der v.Willebrand-Jürgens-Syndrome. -
Eine klinische und submikroskopische Studie.
Klin.Wschr. 42 : 491 (1964)

60) MARX, R., JEAN, G. und GAUTIER, A.: Thrombozythämiestudien.
In: Marx, R.: Der Thrombozyt
J.F. Lehmanns - Verlag, München 1969, S.153 - 163

61) MASCHOUF, Ch., ROBINSON, R.W. and Le BEAU, R.J.:
Evalution of Nialamide on the Coagulation of Blood. -
Introduction of a New Technic for Measuring Adhesiveness
of the Platelets.
Blood 24, No. 3 (1964)

62) MOOLTEN, S.E. and VROMAN, L.:
Americ. J. clin. Path. 19 : 701 (1949)

63) MUCKLE, Th.: Low in vivo Adhesive - Platelet.
Count in Hereditary Hemorrhagic Teleangiectasia.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 14 : 277 (1965)

64) NIEMEYER, G. und REUTER, H.: Zur Zählung und Funktions-
prüfung der Blutplättchen.
Internist (Berl.) 9 : 48 (1968)

65) ØDEGAARD, A.E., SKALHEGG, B.A. and HELLEM, A.J.:
ADP - Induced Platelet Adhesiveness as a Diagnostic Test
in v.Willebrand - Jürgens Disease.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 11 : (1964)

66) PARMEGGIANI, A.: Elektronenoptische Beobachtungen an
menschlichen Blutplättchen während der viskösen Metamorphose.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 6 : 517 (1961)

67) PRIBILLA, W.: Der Thrombozyt und die Thrombozytopenien.
Ärzt. Fortbild. 23 : (1968)
Beilage zum Berliner Ärzteblatt vom 2.12.1968

68) REMDE, W., PATZELT, O. und WERNER, R.: Thrombozytose und
Thrombozythämie - Symptom oder selbständiges Krankheitsbild.
Blut VI : 102 (1960)

69) ROSKAM, J.: Die Veränderlichkeit der Thrombozytenzahl.
Handb. d.ges. Hämatolog. 2,1 : 339 (1959)

70) ROSKAM, J.: Über Entstehung, Verteilung und Abbau der
Thrombozyten.
Handb. d.ges. Hämatolog. 2,1 : 98 (1959)

71) RUMPELTES, H.: Über die Thrombozytenausbreitung an silikonisierten Glasoberflächen bei Normalpersonen und bei Kranken mit quantitativen und qualitativen Thrombozytenstörungen. Inaug. - Dissertation Berlin 1970

72) SALZMANN, E.W.: Measurement of platelet adhesiveness. J. Lab. clin. Med. 62 : 724 (1963)

73) STRAUSS, H.S. and BLOOM, V.E.: von Willebrand's Disease: Use of a Platelet Adhesiveness - Test in Diagnosis and Family Investigation. The New Engl. J. of Med. 273 : 172 (1965)

74) WALLER, H.D., LÖHR, G.W., GRIGNANI, F., GROSS, R.: Über den Energiestoffwechsel normaler menschlicher Thrombozyten. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 3 : 520 (1959)

75) WELLER, P.: Gerinnungsfunktion bei Gesunden und Thrombopenien. Blut XII : 314 (1966)

76) WINCKELMANN, G.: Zur Thrombozytenfunktion beim von Willebrand - Jürgens - Syndrom, Diskussion. In: Marx, R.: Der Thrombozyt, S. 196 - 199 J.F. Lehmanns - Verlag, München 1969

77) WITTE, S.: Steigerung der Capillarpermeabilität durch Blutgerinnungsstörungen. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 2 : 146 (1958)

78) WITTE, S.: Die Physiologie der Hämostase. In: Zukschwerdt, L. und Thies, H.A.: Blutstillung. VIII. Hamburger Symposion über Blutgerinnung F.K. Schattauer - Verlag, Stuttg. 1966, S. 9 - 18

79) WITTE, S.: Chronische thrombopenische Purpura. In: Zukschwerdt, L. und Thies, H.A.: Thrombozytäre Gerinnungsstörungen. IX. Hamburger Symposion über Blutgerinnung F.K. Schattauer - Verlag, Stuttg. 1967, S. 77 - 83

80) WITTE, S. und SCHRICKER, K.: Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Thrombozyten im Kreislauf. Klin. Wschr. 36 : 1119 (1958)

81) WITTE, S., SCHRICKER, K.: Die Hämostaseinsuffizienz bei Thrombinblockade durch Hirudin.
Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) 7 : 491 (1962)

82) WRIGHT, H.: Zitiert aus Storm, O.: Postoperative Thrombozytosen.
In: Zukschwerdt, L. und Thies, H.A.: Thrombozytäre Gerinnungsstörungen.
IX. Hamburger Symposion über Blutgerinnung.
F.K. Schattauer - Verlag, Stuttg., S. 223 - 225

Herrn Prof. Dr.med. Walther Pribilla danke ich für die Überlassung des Themas und für sein reges Interesse am Fortgang dieser Arbeit.

Lebenslauf

Als Sohn des Bankkaufmanns Gregor Ernst und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Adolph, wurde ich am 5. Juli 1941 in Gleiwitz geboren und erhielt den Namen Rüdiger Joachim.

Nach achtjähriger Grundschulausbildung in Oranienburg bei Berlin besuchte ich anschließend bis zum Abitur im Herbst 1961 das Robert - Blum - Gymnasium in Berlin - Schöneberg.

Vom Wintersemester 1961/62 bis zum Sommersemester 1968 war ich Student der Medizin. Außer zwei klinischen Semestern in Freiburg i.Br. studierte ich an der Freien Universität Berlin, wo ich auch alle Examina ablegte.

Das medizinische Staatsexamen erlangte ich am 29. März 1968.

Nachdem ich von Mai 1968 bis Dezember 1969 als Medizinalassistent am Klinikum Steglitz der FU und an städtischen Krankenhäusern Berlins tätig war, wurde mir am 2. Januar 1970 die Approbation als Arzt erteilt.

Vom 2. Januar 1970 bis zum 31. Januar 1971 arbeitete ich als Assistenzarzt an der Röntgen- und Strahlentherapeutischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Berlin - Moabit (Chefarzt Dr.med. R. Birkner).

Seit 1. Februar 1971 bin ich Stationsarzt auf der Inneren Abteilung des Städt. Wenckebach - Krankenhauses in Berlin - Tempelhof (Chefarzt Prof. Dr.med. W.D. Germer).

Ich bin seit August 1969 verheiratet.